Aus der WE Klinische Pharmakologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H. Kewitz)

Kinetik und Stoffwechsel von α- und β-Acetyldigoxin im menschlichen Organismus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fakultäten
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Margrit Eckstein
aus Berlin
und
Thomas Kühne
aus Berlin

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0041

Aus der WE Klinische Pharmakologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H. Kewitz)

Kinetik und Stoffwechsel von α- und β-Acetyldigoxin im menschlichen Organismus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fakultäten
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Margrit Eckstein
aus Berlin
und
Thomas Kühne
aus Berlin

Referent: Professor Dr. Norbert Rietbrock

Korreferent: Professor Dr. Ruiz-Torres

Promotionsdatum: 13.8.1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Bemerkung zur Gemeinschaftsarbeit

Da die gegenwärtig geltende Promotionsordnung fordert, daß aus einer Gemeinschaftsarbeit Einzelleistungen ersichtlich sein müssen, haben wir die Arbeit wie folgt aufgeteilt:

Untersuchungen über Pharmakokinetik und Stoffwechsel von α-Acetyldigoxin: Margrit Eckstein

Untersuchungen über Pharmakokinetik und Stoffwechsel von β-Acetyldigoxin: Thomas Kühne

Theoretischer Teil: M. Eckstein
T. Kühne

INHALT

	Seite
EINLEITUNG	5
Chemie des Digoxins und seiner Acetylderivate	5
Metabolismus von Digoxin und seinen Acetylestern	7
Pharmakokinetik von Digoxin und seinen Acetylestern	12
PROBLEMSTELLUNG	19
METHODIK	2o
Versuchspersonen und Versuchsmaterial	2o
Versuchsablauf	22
Gewinnung und Aufarbeitung der Plasmaproben	24
Gewinnung und Aufarbeitung der Urinproben	25
Reinigung und Identifizierung der chloroformlöslichen Radioaktivität in Urin und Faeces	26
Statistische Auswertung	29
ERGEBNISSE	3o
Kinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma	3o
Ausscheidung der Gesamtradioaktivität mit dem Urin	37
Ausscheidung der Gesamtradioaktivität mit den Faeces	38
Chloroformlösliche und nicht chloroformlösliche Radioaktivität in Plasma, Urin und Faeces	43
Dünnschichtchromatographische Analyse der chloroformlöslichen Fraktion in Urin und Faeces	46
DISKUSSION	56
Bemerkungen zum Versuchsablauf	56
Pharmakokinetik	56
Metabolismus	61
ZUSAMMENFASSUNG	68

Seite

LITERATURVERZEICHNIS 7o

LEBENSLAEUFE 78

EINLEITUNG

Chemie des Digoxins und seiner Acetylderivate

Die Digitalisglykoside sind chemisch durch eine spezifische Grundstruktur charakterisiert. Sie bestehen aus zwei Untereinheiten, dem Aglucon, welches für die Wirkungsspezifität verantwortlich ist und dem in glykosidischer Bindung an C_3 des Genins geknüpften Zuckerrestes, der das pharmakokinetische Verhalten des Glykosids bestimmt.

Der Grundkörper des Genins ist das 1o,13,Dimethyl-cyclopentanoperhydrophenantrengerüsts mit folgender für die Herzglykoside charakteristischer Verknüpfung der Ringe A, B, C, D: AB cis (mit wenigen Ausnahmen), BC trans, CD cis. Durch die Einführung eines α, β ungesättigten fünfgliedrigen Lactonringes in die Position C_{17} entsteht das Grundskelett der Digitalisgenine, das Cardenolid.

Das Digoxin besitzt als weitere Substituenten am Genin in Stellung C_{12} und C_{14} eine OH-Gruppe und die bei allen Digitalisgeninen vorhandene 3β-OH-Gruppe im Ring A, die die Verbindung zwischen Genin und Zuckerrest herstellt und im Falle des Digoxins ätherartig mit der ersten Digitoxose verbunden ist.

Die Digitoxose - der in Digitalisarten am häufigsten vorkommende Zucker - ist bisher nur in Verbindung mit den Herzglykosiden bekannt geworden.

Der Zuckeranteil des Digoxin besteht aus drei β-glykosidisch miteinander verbundenen Digotoxosen; er besitzt vier freie Hydroxylgruppen.

Die in der Therapie verwendeten Acetylderivate des Digoxins sind das α- und das β-Acetyldigoxin.

1934 gelang es STOLL und KREIS erstmalig Acetyldigoxin durch enzymatische Abspaltung der endständigen Glucose aus dem Lanatosid C-Molekül in reiner kristalliner Form darzustellen. Das auf diese Weise erhaltene Reinglykosid besteht demnach aus dem Aglucon (Digoxigenin), das mit einer Zuckerkette, bestehend aus zwei Molekülen Digitoxose und einem Molekül Acetyldigitoxose, verknüpft ist.

Der Acetylester des Digoxins tritt in zwei isomeren Formen auf, die sich durch die Stellung der Acetylgruppe von einander unterscheiden; diese befindet sich im Falle des α-Acetyldigoxins am C_3, im Falle des β-Acetyldigoxins am C_4 der terminalen Digitoxose. Durch Umsatz von Digoxin mit Essigsäureanhydrid gelang HABERLAND (1965) die synthetische Darstellung eines Monoacetyldigoxins, das sich mit dem von STOLL beschriebenen β-Acetyldigoxin identisch erwies.

Die Acetylester des Digoxins sind in alkoholischer Lösung nicht stabil, sondern lagern sich spontan in das jeweils gegenseitige Isomere um; dabei erwies sich das α-Acetyldigoxin als die eindeutig stabilere Form. In gepufferten Lösungen wird die Isomerisierung bei Erhöhung der Temperatur und mit steigenden pH-Werten des Lösungsmittels beschleunigt (KUHLMANN et al. 1973).

Unterschiedliches Verhalten zeigen α- und β-Acetyldigoxin auch bezüglich ihrer physiko-chemischen Eigenschaften. β-Acetyldigoxin ist lipophiler als sein α-Isomer. U. WEGERLE (1971) erhielt bei der Dünnschichtchromatographie auf einer mit 2o % Formamid imprägnierten Kieselgur-Fertigplatte mit dem Fließmittel Chloroform-

Heptan 4 : 1 für β-Acetyldigoxin einen RF-Wert von o,5, für α-Acetyldigoxin einen RF-Wert von o,45.

Die Kristallform beider Acetylester ist verschieden. α-Acetyldigoxin kristallisiert aus alkoholischen Lösungen in Form quadratischer bzw. rechteckig geformter Tafeln, während β-Acetyldigoxin feine nadelartige Kristalle in büschelförmiger Anordnung zeigt (RIETBROCK 1975). Das Kristallisationsverhalten ist entscheidend für die Resorption bei oraler Verabreichung in fester Substanz (RIETBROCK 1975).

Metabolismus von Digoxin und seinen Acetylestern

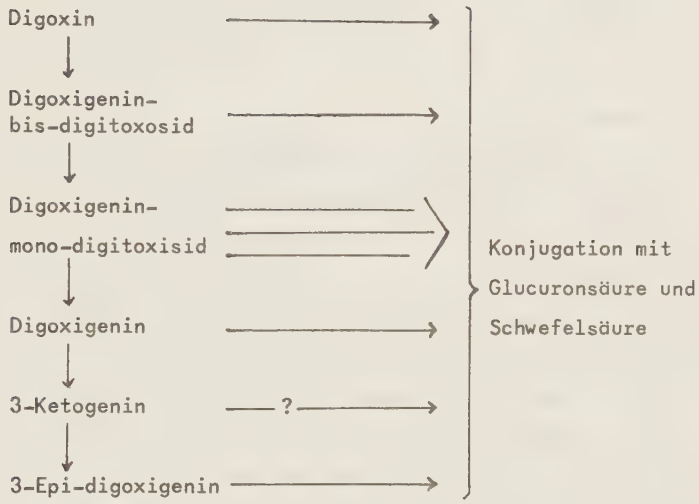
Ein wesentliches Kriterium für die orale Wirksamkeit der Herzglykoside ist das Ausmaß und die Geschwindigkeit der enteralen Resorption. Die Dauer der Wirkung eines Glykosids ist abhängig von seiner Biotransformation zu herzwirksamen und herzunwirksamen Metaboliten und von seiner renalen bzw. biliären Ausscheidung. Daher ist die Kenntnis des Stoffwechsels der Cardenolide und ihrer Ausscheidungswege nicht nur von theoretischem Interesse, sondern auch für die praktische Anwendung der Glykoside unerläßlich.

Das Grundkonzept des Stoffwechsels der Herzglykoside wurde vor allem von REPKE und seinem Arbeitskreis entwickelt (REPKE 1958, 1959, 197o; LAUTERBACH und REPKE 196o; HERRMANN und REPKE 1962, 1963, 1964 a, b). Sie konnten an Leberschnitten der Ratte zeigen, daß die Biotransformation des Digitoxins und des Digoxins mit einer schrittweisen Abspaltung der Zuckerseitenkette beginnt, das Digoxigenin-mono-digitoxosid sowie das Genin auftreten. Die Geschwindigkeit dieses Vorgangs wird von der am

langsamsten ablaufenden Reaktion, der hydrolytischen Abspaltung der zweiten Digitoxose limitiert.

Der Umsatz des Genins, das sich durch Epimerisierung der 3β-Hydroxylgruppe an C_3 über das 3-Ketodigoxigenin in das 3α-Epimer umlagert, verläuft so schnell, daß es als Intermediärprodukt nur unter bestimmten Bedingungen nachweisbar ist (RIETBROCK und ABSHAGEN 1973). Epigenin und Genin können mit Schwefelsäure und Glucuronsäure konjugiert werden, wobei die Glucuronide aufgrund ihrer hohen renalen Clearance weitgehend Stoffwechselendprodukte sein dürften und zum vollständigen Verlust der Herzaktivität führen.

Spätere in vitro- und in vivo Untersuchungen bei verschiedenen Tierspezies bestätigten das Grundprinzip des Stoffwechsels der Digitalisglykoside (LAGE und SPRATT 1965, 1968). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß Konjugationsreaktionen nicht nur am Genin oder Epigenin - den Endprodukten der Biotransformation - ablaufen, sondern die Bildung wasserlöslicher Metabolite in Form von Glucuroniden und Sulfaten auf jeder Stufe des geschilderten Abbaus möglich ist. Hierbei erweist sich das Monoglykosid als Hauptkonjugationspartner (KUHLMANN et al. 1974). Unter Berücksichtigung dieser Befunde kann für den Abbau des Digoxins ein modifiziertes Schema angegeben werden:



Beim Menschen werden von Digoxin zwischen 5 - lo % metabolisiert (MARCUS 1964, MARCUS et al. 1966 a, b, DOHERTY 1968, DOHERTY et al. 197o, 1971, DWENGER u. HABERLAND 1971, WIRTH et al. 1972, RIETBROCK und ABSHAGEN 1973).

Der Hauptanteil der Metabolite wird als chloroformunlösliche Fraktion ausgeschieden, neben geringen Mengen an chloroformlöslichen zuckerärmeren Metaboliten (DWENGER und HABERLAND 1971).

α- und β-Acetyldigoxin

Nach MEGGES und REPKE (1963) wird die Resorption von Pentaacetyldigoxin bei der Ratte durch Acetylierung freier Hydroxylgruppen am Genin und an der Zuckerseitenkette beschleunigt. Da die Acetylgruppen sofort nach Durchdringung der lipophilen Membranen des Darmepithels durch Esterasen abgespalten werden, dienen sie nur als "Gleitschienen" zur Verbesserung der Resorption. Nach diesem

"Gleitschienenmodell" konnte erwartet werden, daß die acetylierten Digoxinderivate nach ihrer Resorption aus dem Darm im Organismus schnell und vollständig desacetyliert werden. Es zeigte sich jedoch, daß weder im Falle des α-Acetyldigoxins noch im Falle des β-Acetyldigoxins diese Vorstellung im erwarteten Ausmaß verwirklicht war. So fanden FORSTER und SCHULZECK (1968) 8 Stunden nach oraler Applikation von β-Acetyldigoxin im Blut und im Herzmuskel von Ratten noch beträchtliche Mengen der Ausgangssubstanz. HABERLAND (1965) konnte das per os verabfolgte Glykosid bis zu 6 Stunden in unveränderter Form im Harn von Meerschweinchen nachweisen; dagegen war bei der Ratte neben Digoxin kein Acetylester mehr im Harn zu identifizieren. Bei derselben Tierspezies beschrieben von BERGMANN et al. (1972) einen schnellen, jedoch nicht vollständigen Umsatz von β-Acetyldigoxin zu Digoxin. Die Desacetylierung soll dabei - wie RIETBROCK et al (1972) aufgrund ihrer Untersuchungen bei der Ratte annehmen - entweder an der luminalen Seite der Mucosazelle oder in der Mucosazelle selbst erfolgen.

Auch beim Menschen fand WIRTH et al. (1972) nach oraler Gabe von β-Acetyldigoxin die acetylierte Ausgangsverbindung im Urin wieder, wobei der Anteil allerdings relativ gering war und weniger als lo % der verabreichten Dosis betrug. BENTHE (1971) sowie RUIZ-TORRES und BURMEISTER (1972) konnten demgegenüber von einer vollständigen Desacetylierung des β-Acetyldigoxin zu Digoxin berichten.

Die Acetylgruppe in α-Position scheint langsamer abgespalten zu werden, als die in β-Position. Schon BUCHTELA et al. (1968) wiesen darauf hin, daß nach per-oraler Applikation von α-Acetyl-

digoxin bei Ratten die Acetylgruppe fest haftet und nur zu einem geringen Teil abgespalten wird.

Auch für den Menschen konnten ähnliche Angaben gemacht werden. WIRTH et al. (1972) berichten zwar, daß nach oraler Applikation von α-Acetyldigoxin in einigen Fällen die Ausgangssubstanz im Urin nicht mehr nachgewiesen werden konnte, bei der überwiegenden Zahl der Probanden jedoch bis zu 3o % des unveränderten Glykosids ausgeschieden wurde. Auch BENTHE (1971) konnte in den ersten Stunden nach oraler Gabe von ^{3}H-α-Acetyldigoxin bei der qualitativen Analyse der Eliminationsprodukte im Urin nur eine unvollständige Desacetylierung dieses Glykosids feststellen. Entsprechende Ergebnisse wurden von BODEM et al. (1974) in vergleichbaren Studien erhalten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß Homogenate von menschlicher Darmmucosa, Niere und Leber in der Lage sind, α-Acetyldigoxinester zu spalten. Von den untersuchten Geweben weisen Darmmucosa und Leber die höchsten Desacetylierungsraten auf (HABERLAND 1965, v. BERGMANN 1972, BODEM et al. 1974).

Obwohl aus den bisher veröffentlichten Arbeiten unterschiedliche Angaben über das Ausmaß der Biotransformation der Acetyldigoxine zu entnehmen sind, scheint der Hauptmetabolit zweifellos das Digoxin zu sein. Der weitere Abbau erfolgt entsprechend dem für das Digoxin angegebenen Schema.

Pharmakokinetik von Digoxin und seinen Acetylestern

Der Konzentrationsverlauf der Herzglykoside im menschlichen Organismus konnte mit Hilfe radioaktiv markierter Glykoside verfolgt werden (OKITA 1953, 1955; DOHERTY 1963, 1968). Nach Verabreichung von Dosen, die zu einer minimalen Strahlenbelastung des Probanden führen (loo bis 2oo µCi), ist es möglich, die Substanzen in den Körperflüssigkeiten und Ausscheidungsprodukten nachzuweisen, wobei die Empfindlichkeit gegenüber konventionellen chemischen Methoden um etwa den Faktor lo^5 gesteigert ist (DWENGER 1972).

Die Bestimmung der Resorptionsquoten erfolgt entweder durch Vergleich der kumulativen Glykosidausscheidung in Urin und Faeces oder mit Hilfe des Vergleiches der Flächen unter den Serum-Konzentrationszeitkurven.

Bei Anwendung dieser Methoden erhielten BLANKART und PREISIG (197o), DOHERTY et al. (197o), WIRTH et al. (1972) und DENGLER et al. (1973) für alkoholisch-wässrige Digoxinlösungen Resorptionsquoten zwischen 75 - 8o %. Nach RUIZ-TORRES und BURMEISTER (1972) wird das β-Acetyldigoxin zu 85 % (kumulative Glykosidausscheidung im Urin), zu 9o % (Flächenvergleich) und zu 95 - lo9 % ! (kumulative Ausscheidung im Stuhl) resorbiert; nach BODEM et al. (1974) α-Acetyldigoxin zu 78 % (Flächenvergleich) und zu 8o % (kumulative Glykosidausscheidung im Urin). WIRTH et al. (1972) ermittelten an Hand der kumulativen Glykosidausscheidung nach Gabe der wässrig-alkoholischen Lösungen für Digoxin eine Resorptionsquote von 7o %, für β-Acetyldigoxin von 71 % und für α-Acetyldigoxin von 78 %.

Aufgrund dieser Ergebnisse konnte für die Acetylderivate des Digoxins keine entscheidende Verbesserung der enteralen Resorption nachgewiesen werden.

Nach Untersuchungen von HEIZER et al. (1971), in denen eine Verminderung der Digoxinresorption bei Malabsorptionssyndrom gezeigt werden konnte, sowie aufgrund der Ergebnisse von MANNINEN et al. (1971), die eine Korrelation zwischen Darmmotilität und Plasmaspiegel fanden, scheinen die Resorptionsgeschwindigkeiten als pharmakokinetischer Parameter von größerer Bedeutung zu sein als die Resorptionsquoten. Die Studien von ABSHAGEN et al. (1971) sowie RIETBROCK et al. (1972 b) an Gallefistelratten führten zu dem Ergebnis, daß hinsichtlich der Resorptionsgeschwindigkeiten zwischen β-Acetyldigoxin und Digoxin keine signifikanten Unterschiede bestehen.

Allerdings wurde in letzter Zeit die Bedeutung der Absolutwerte der Resorptionsquoten und der Resorptionsgeschwindigkeit relativiert, da man feststellte, daß diese Größen durch die Galenik der einzelnen Präparate wesentlich modifiziert werden. Da die überwiegende Zahl der oben aufgeführten Untersuchungen nach Verabreichung der Glykoside in alkoholischer Lösung durchgeführt wurden, sind die Angaben über die Resorption allein für diese Zubereitungsform repräsentativ.

GRAUWILER et al. (1966) veröffentlichten Ergebnisse früherer Untersuchungen, bei denen sie nach oraler Verabreichung von α-Acetyldigoxin in verschweißten Hartgelatinekapseln, in denen die Substanz in relativ großen Kristallen vorlag, eine Resorptionsquote von 45 % gefunden hatten, wogegen sie nach Appli-

kation von das α-Acetyldigoxin in amorphen Zustand enthaltenden Weichgelatinekapsel sowie von in Alkohol gelöstem α-Acetyldigoxin eine Resorptionsquote von 71 % bestimmten.

Die Entwicklung von empfindlichen in vitro Methoden, wie z.B. des Radioimmunassays (SMITH et al. 1969, 197o; SMITH und HABER 197o) oder der enzymatischen Isotopenverdrängungsmethode (BROOKER und JELIFFE 1972), die eine Bestimmung des Glykosidplasmaspiegels erlauben ohne daß der Patient mit Radioaktivität belastet wird, führten zu systematischen Untersuchungen über die Resorptionsquote von Herzglykosidpräparaten. Hierbei wurde das Verhältnis der Plasmakonzentrationen nach Verabreichung verschiedener Arzneimittelspezialitäten und Chargen mit identischem Wirkstoffinhalt ermittelt. Diesbezügliche Arbeiten von MANINNEN et al. (1971), LINDENBAUM et al. (1971) und SHAW et al. (1974) konnten zeigen, daß die galenische Zubereitung einen entscheidenden Einfluß auf die Resorption von Digitalisglykosiden ausübt. Dabei soll für die feste galenische Zubereitung eines Lanatarglykosids das Ausmaß des Uebergangs vom festen Aggregatzustand in eine molekulardisperse Verteilung maßgebend sein (RIETBROCK 1975).

Interessant sind in diesem Zusammenhang Befunde, nach denen bei oraler Verabreichung von α-Acetyldigoxin (Dioxanin (R)-Tab.) und β-Acetyldigoxin (Novodigal (R)-Tabl.) nach Novodigal (R)-Tabl. um 3o % höhere Plasmaspiegel bestimmt werden, wobei offenbar die größere Oberfläche der feineren Kristalle des β-Acetyldigoxins für die bessere Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt verantwortlich sind (RIETBROCK 1975).

Die Kenntnis des Blutspiegelverlaufes ist jedoch nicht nur für die Beurteilung der enteralen Resorption von Bedeutung, vielmehr

nimmt die Konzentrations - Zeit-Kurve - im Plasma hinsichtlich ihrer Aussagekraft in der Pharmakokinetik eine zentrale Stellung ein. Da sie eine Resultante der verschiedenen Teilprozesse darstellt, denen der verabreichte Stoff im Körper unterworfen ist, läßt ihr Verlauf direkte Rückschlüsse auf Verteilungs-, Rückverteilungs-, Metabolisierungs- und Eliminationsvorgänge der in den Organismus aufgenommenen Substanz zu.

Unter Berücksichtigung der genannten Parameter analysierten verschiedene Autoren die Plasmaspiegelkinetik einzelner Lanataglykoside (BRETSCHNEIDER et al. 1962, DOHERTY et al. 197o, RIETBROCK und ABSHAGEN 1973). Dabei wurden bei der Elimination von Digoxin aus dem Plasma nach intravenöser Verabreichung drei zeitlich aufeinanderfolgende Phasen unterschieden:

1. eine wenige Minuten dauernde Verteilungsphase in sogenannte flache Kompartimente,
2. eine daran sich anschließende Phase von etwa 12 Stunden Dauer, in der nebeneinander Stoffwechselprozesse, Rückverteilung aus der Leber und renale Elimination ablaufen und
3. eine spätere Phase, die vorwiegend durch die renale Ausscheidung und der Rückdiffusion aus "deep compartment" bestimmt wird.

Außerdem wurde nachgewiesen, daß die Verteilung von Digoxin und Derivaten in der ersten Phase zugunsten von Leber und Nieren erfolgt, wobei 5 min nach i.v. Injektion von β-Methyldigoxin 3o % der verabfolgten Dosis allein in der Leber gefunden wurden. Für die Kinetik der zweiten Phase soll hauptsächlich die langsame Rückverteilung aus der Leber verantwortlich sein, wobei hinsichtlich der während dieser Zeit auftretenden polaren und chloroformunlös-

lichen Stoffwechselprodukte in Plasma, Urin und Galle auf die Stoffwechselaktivität der Leber verwiesen wird. Aus der letzten Phase läßt sich die Eliminationshalbwertszeit bestimmen, die - dem klinischen Begriff der Abklingquote entsprechend - ein Anhaltspunkt für die Wirkdauer des Glykosids ist (WEISSLER et al. 1973).

Während in klinischen Untersuchungen nach Aufsättigung mit den jeweiligen Glykosiden für Digoxin und seine acetylierten Derivate eine durchschnittliche Abklingquote von 2o % ermittelt wurde (BLUMBERGER 1966, BURGER und SPÜHLER 1966, BERNOULLI et al. 1967, SZAM und GULYAS 1967, KAST und KLEPZIG 1967, STORZ 1968, HOFER 1968) entsprechend einer biologischen Halbwertszeit von drei Tagen, erhielten die meisten Autoren, die die biologische Halbwertszeit mittels pharmakokinetischer Methoden nach einmaliger Gabe radioaktiv markierter Glykoside bestimmten, für das Digoxin Werte von 1,4 bis 2,2 Tagen (MARCUS et al. 1964, JELIFFE 1968, DOHERTY 1968, BLANKART 1971, LUKAS 1972, DENGLER et al. 1973 a) für das α-Acetyldigoxin 1,6 Tage (WIRTH et al. 1972) und für das β-Acetyldigoxin 1,6 Tage (WIRTH et al. 1972) sowie o,75 Tage (RUIZ-TORRES und BURMEISTER 1972).

RIETBROCK et al. (1975) fanden, daß nach einmaliger Verabreichung von β-Methyldigoxin die Elimination der Radioaktivität nach der 12. Stunde nur bei wenigen Probanden einer einfachen Exponentialfunktion folgte. In der Mehrzahl der Fälle wurde eine Initialphase mit einer mittleren Halbwertszeit von 1,3 Tagen und zwischen 48 und 96 Stunden eine Verlängerung der Halbwertszeit von 2,8 Tagen im Mittel beobachtet. Dieser Wert entspricht der biologischen Halbwertszeit nach Aufsättigung mit Digoxin.

Die bisher in der Literatur mitgeteilten zu kurzen Halbwertszeiten von Digoxin und Derivaten führen die Autoren auf eine zu kurze Meßdauer der Plasmakonzentrationen zurück; die Bestimmung der Halbwertszeit erfolgte dabei in einem Pseudogleichgewicht. Ferner vermuteten sie aufgrund ihrer Ergebnisse, daß sich die pharmakologischen Rezeptoren für Digitalisglykoside in einem sogenannten "deep compartment" befinden, das wahrscheinlich zum überwiegenden Teil von der Skelett- und Herzmuskulatur repräsentiert wird.

Auch die mehrfache Applikation von β-Methyldigoxin beim Menschen führt im "post steady state" zu einem biphasischen Verlauf der Plasmakonzentrationskurven (RIETBROCK et al. 1973).

Zeitpunkt und Höhe des maximalen Plasmaspiegels nach oraler Applikation der Glykoside erlauben Rückschlüsse auf die Invasionsgeschwindigkeit der jeweiligen Substanz und damit auch auf die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts.

Die maximalen Plasmaspiegel für das Digoxin werden in der Zeit von 3o - 9o min erreicht, wobei die Höhe der Maxima im Mittel bei o,75 % der Dosis/l Plasma liegt (DOHERTY 1968, BLANKART 1971, BAYLISS et al. 1972, BEERMANN et al. 1972 und DENGLER et al. 1973 a).

Die Acetylverbindungen zeigen aufgrund der bisherigen Erkenntnisse keine entscheidenden Unterschiede hinsichtlich dieser Daten. Diesbezügliche Angaben, die aus Untersuchungen an Menschen hervorgehen, liegen allerdings nur von zwei Arbeitsgruppen vor (WIRTH et al. 1972, RUIZ-TORRES und BURMEISTER 1972, BODEM et al. 1974).

Diese geben dabei nach oraler Gabe von α-Acetyldigoxin für den Zeitraum, in dem die maximalen Plasmaspiegel erreicht werden, eine erstaunlich große Streubreite von o,5 bis 4 Stunden an. Die Blutspiegel nach Gabe von Herzglykosiden werden in entscheidender Weise von der Elimination der Substanzen beeinflußt (MEGGES und REPKE 1963).

Nach uebereinstimmenden Angaben in der Literatur erfolgt die Ausscheidung der Lanataglykoside hauptsächlich über die Niere (DOHERTY 1968, DWENGER 1971, ABSHAGEN 1973 u.a.). Für einen durch glomeruläre Filtration eliminierten Stoff gilt, daß die Ausscheidungsgeschwindigkeit der Blutkonzentration dieses Stoffes proportional ist. Bei der halblogarithmischen Darstellung beider Größen in Abhängigkeit von der Zeit müßten die zugehörigen Kurven parallel laufen.

BENTHE (1972) stellte jedoch nach i.v. Verabreichung von ^{3}H-β-Acetyldigoxin bei Katzen fest, daß die renale Ausscheidungsgeschwindigkeit stärker abnimmt, als es den gemessenen Blutkonzentrationen entsprach. Auf der Suche nach einem zusätzlichen Eliminationsweg fand er, daß durch Addition der in diesem Zeitraum mit der Galle sezernierten Aktivität zur renalen Elimination die bestehende Diskrepanz ausgeglichen wurde.

Eine Einschränkung der Nierenfunktion führt also zu verringerter renaler Ausscheidung, längerer Serumhalbwertszeit und höherem Serumspiegel, woraus eine Reduzierung der Dosis im Verhältnis zur verminderten Kreatinin-Clearance abgeleitet wird (DOHERTY und Mitarbeiter 1964, DOHERTY und Mitarbeiter 1967, DOHERTY 1968, MARCUS und Mitarbeiter 1966).

PROBLEMSTELLUNG

Unsere Arbeit soll dazu beitragen, die noch offenstehenden oder kontroversen Fragen hinsichtlich des Stoffwechsels und der Kinetik der Acetylderivate des Digoxins zu klären.

So werden in der Literatur über das Ausmaß der Desacetylierung nach oraler Gabe von α- und β-Acetyldigoxin beim Menschen unterschiedliche Angaben gemacht (RUIZ-TORRES und BURMEISTER 1972, WIRTH et al. 1972, BENTHE 1971 und BODEM et al. 1974).

Darüber hinaus ist zu klären, ob das von RIETBROCK und ABSHAGEN (1973) für Digoxin angegebene Stoffwechselschema auf seine Acetylderivate übertragbar ist.

Nicht zuletzt soll die unter identischen Versuchsbedingungen durchgeführte Vergleichsstudie zwischen α- und β-Acetyldigoxin darüber entscheiden, ob beide Substanzen ein entsprechendes Verhalten im Organismus zeigen, oder ob bezüglich der Kinetik entscheidende Unterschiede bestehen.

METHODIK

Versuchspersonen und Versuchsmaterial

Die Untersuchungen wurden an insgesamt lo Personen vorgenommen. Sie stellten sich freiwillig zur Verfügung und wurden über Art und Durchführung der Untersuchung und deren möglichen Nebenwirkungen unter Anwesenheit von Zeugen unterrichtet. Ihr Einverständnis gaben sie durch Unterschrift unter das Protokoll dieses Gespräches. Für die Untersuchungsdauer wurden die Versuchspersonen stationär in die nuklearmedizinische Abteilung des Klinikum Steglitz aufgenommen.

Routinemäßig wurden kontrolliert:
großes Blutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Gesamteiweiß, SGOT, SGPT, Kreatinin im Serum; außerdem wurde ein klinischer Status erhoben und ein EKG sowie eine Röntgenaufnahme der Brustorgane angefertigt. Eine Uebersicht der Laborwerte zeigt Tabelle 2. Ueber Alter, Geschlecht, Gewicht und applizierte Substanz gibt Tabelle 1 Aufschluß.

Tabelle 1

Versuchs-person	Alter (J)	Geschlecht	Gewicht (kg)	applizierte Sub-stanz
K.M.	49	männlich	9o	α-Acetyldigoxin
E.S.	25	weiblich	56	α-Acetyldigoxin
R.R.	27	männlich	66	α-Acetyldigoxin
H.D.	26	männlich	69	α-Acetyldigoxin
A.B.	22	weiblich	61	α-Acetyldigoxin
$\bar{x} + S\,\bar{x}$	29,8 ± 4,9		68,4 ± 5,8	
L.N.	24	männlich	68	β-Acetyldigoxin
S.K.	24	weiblich	49,5	β-Acetyldigoxin
A.E.	29	männlich	64,5	β-Acetyldigoxin
M.E.	25	weiblich	47,5	β-Acetyldigoxin
T.K.	26	männlich	74,5	β-Acetyldigoxin
$\bar{x} + S\,\bar{x}$	25,6 ± o,93		6o,8 ± 5,3	

Tabelle 2

Laborchemische Daten der Versuchspersonen

Versuchs-person	Kreatinin (mg/l)	SGOT (IE/l)	SGPT (IE/l)	Gesamt-protein
K.M.	11,5	4	5	-
E.S.	7,2	7	7	66,o
R.R.	9,o	6	11	68,o
H.D.	1o,7	7	5	7o,5
A.B.	8,o	2	4	64,o
L.N.	9,6	5	6	66,4
S.K.	7,7	7	4	65,5
A.E.	9,7	8	5	7o,7
M.E.	1o,2	7	4	7o,3
T.K.	12,2	5	5	71,2

Versuchsablauf

Das Acetyldigoxin wurde in ca. 2 ml 75 %igem Alkohol gelöst und den Versuchspersonen nach einem Standardfrühstück (1 Brötchen und 1 Tasse Kaffee) in einem Trinkbecher mit 5o ml Tee verabreicht.

Bestimmung der Dosis

Von den verwendeten Lösungen wird durch Wägen eines definierten Volumens mit bekanntem Radioaktivitätsgehalt das spezifische Gewicht bestimmt. Die zu applizierende Lösung wird in eine vorher abgewogene Einmalspritze aufgezogen und das Gewicht der Flüssigkeit rückgewogen. Nach Verabreichung des Glykosids werden Spritze und Trinkbecher mehrfach mit 96 %igem Aethanol gespült und die Restaktivität bestimmt. Diese wird von der ursprünglichen in der Spritze enthaltenen Radioaktivität zur Ermittlung der exakten Dosis abgezogen (Dosisrückbestimmung).

Die Radioaktivitäten der applizierten Dosen sind aus Tabelle 3 zu ersehen.

Tabelle 3

Applizierte ^{3}H-Aktivitäten in µCi und mg

α-Acetyldigoxin: 497 µCi/mg

	Dosis µCi		Dosis mg
K.M.	193,7	entsprechend	o,39
E.S.	119,9	"	o,24
R.R.	122,7	"	o,25
H.D.	122,4	"	o,25
A.B.	117,7	"	o,24
$\bar{x}$	135,3		o,27
$\pm s_{\bar{x}}$	± 14,6		± o,o2

β-Acetyldigoxin: 415 µCi/mg

	Dosis µCi		Dosis mg
L.N.	113,2	entsprechend	o,27
S.K.	118,2	"	o,28
A.E.	117,2	"	o,28
M.E.	124,o	"	o,3o
T.K.	132,6	"	o,32
$\bar{x}$	121,o		o,29
$\pm s_{\bar{x}}$	± 3,4		± o,o2

Gewinnung und Aufarbeitung der Plasmaproben

Die Plasmaradioaktivität wurde über 6 Tage nach Applikation verfolgt. Blutabnahmen erfolgten vor Applikation des Glykosids und 1o min, 15 min, 3o min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 1o h, 12 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 12o h, 144 h nach Applikation. Durch Heparinzusatz wurde das entnommene Blut ungerinnbar gemacht und nach anschließender Zentrifugation bei 3ooo U/min über 1o Minuten das überstehende Plasma abpipettiert.

Aus den bis zur 6. Stunde nach Applikation abgenommenen Plasmaproben wurde jeweils ein Aliquot von o,2 ml nach Hinzugabe von 1o ml Szintillationsflüssigkeit sowie einer ausreichenden Menge an Thixotropic Gel Powder (R) im Tricarb gemessen. Dabei verhindert der Thixotropic Gel Powder eine durch ausgefälltes Eiweiß bedingte inhomogne Verteilung der Aktivität im Zähltöpfchen.

Nach der 6. Stunde ist die im Plasma verbliebene Radioaktivität infolge der relativ niedrigen Aktivität nicht mehr direkt zu messen. Darum wurden die ab der 8. Stunde entnommenen Plasmaproben nach folgendem Anreicherungsverfahren aufgearbeitet:

Jeweils 2 ml (Proben von der 6. - 12. Stunde) bzw. 5 ml (Proben von der 12. - 144. Stunde) werden lypophilisiert, das Lypophilisat mit einem Glasstab zerstoßen und mit 1o ml Methanol aufgenommen und die Lösung in einer Kühlzentrifuge bei 1o.ooo U/min 1o Minuten zentrifugiert. Die Methanolphase wird dekantiert, im Wasserbad bei 32° C eingedampft, in 1,5 ml Methanol gelöst und bei 3ooo U/min zentrifugiert. Ein Milliliter des Ueberstandes wird mit Gel Powder und Szintillationsflüssigkeit versetzt und im Tricarb gemessen. Die wiedergefundene Aktivität liegt im Mittel bei 93,o %.

Während der ersten 24 Stunden wurde ferner der nicht mit Chloroform extrahierbare Anteil der Radioaktivität bestimmt. Der nach Methanolabdampfung verbliebene Rückstand wird in 2 ml Aqua bidest. gelöst, anschließend bei 3ooo U/min zentrifugiert und die Radioaktivität des Ueberstandes gemessen. Der restliche Ueberstand wird mit der doppelten Menge an Chloroform versetzt, lo min geschüttelt, lo min bei 3ooo U/min zentrifugiert, die Chloroformphase abgehoben und verworfen. Dieser Vorgang wird noch zweimal wiederholt und von der letzten wässrigen Phase 1 ml im Tricarb gemessen. Der Meßwert der wässrigen Phase in % ist die chloroformunlösliche Radioaktivität.

Gewinnung und Aufarbeitung der Urinproben

Die Ausscheidung der Radioaktivität mit dem Urin wurde über 7 Tage verfolgt.

Die spontan gelassenen Urinportionen wurden einzeln gesammelt und die Radioaktivität nach Bestimmung des Volumens direkt in einem Volumen von o,2 ml unter Hinzugabe von lo ml Szintillationsflüssigkeit im Tricarb ermittelt. Ebenso wie im Plasma bestimmten wir während der ersten 24 Stunden die nach dreimaliger Chloroformextraktion im Urin verbliebene Radioaktivität.

Dazu werden lo ml Urin mit 2o ml Chloroform versetzt, lo min geschüttelt und bei 3ooo U/min zentrifugiert. Die Chloroformphasen werden abpipettiert und verworfen. Dieser Arbeitsgang wird zweimal wiederholt und anschließend aus der verbliebenen wässrigen Urinphase ein Aliquot von o,5 ml mit lo ml Szintillationsflüssigkeit versetzt und im Tricarb gezählt. Dieser Meßwert wird in Prozent der durch direkte Messung ermittelten Gesamtradioaktivität angegeben.

Aufarbeitung der Stuhlproben

Die innerhalb von 7 Tagen mit dem Stuhl ausgeschiedene Radioaktivität wurde folgendermaßen bestimmt:

Der Stuhl wird je nach Menge mit 100 - 200 ml Aceton versetzt, homogenisiert, bei 3000 U/min zentrifugiert und die Acetonphase anschließend filtriert. Dieser Arbeitsgang wird zweimal wiederholt, die Acetonphase vereinigt und das Gesamtvolumen bestimmt.

0,1 ml der vereinigten Acetonphase werden mit derselben Menge Perhydrol versetzt und nach 24-stündigem Bleichen die Radioaktivität nach Zugabe von 10 ml Szintillationsflüssigkeit im Tricarb gemessen.

10 ml der Acetonphase werden im Wasserbad bei 32° C zur Trockne gebracht und der Rückstand anschließend mit 10 ml Aqua bidest. aufgenommen. Nach dreimaliger Chloroformextraktion der wässrigen Aufschwemmung werden 0,1 ml der wässrigen Phase mit 0,1 ml Perhydrol versetzt und die Radioaktivität nach 24 Stunden unter Zugabe von 10 ml Szintillationsflüssigkeit gemessen.

Reinigung und Identifizierung der chloroformlöslichen Radioaktivität in Urin und Faeces

Die chloroformlösliche Radioaktivität wird am Trimagnesiumsilikat adsorbiert. Dazu wird der Harn einer Sammelperiode über eine mit ca. 40 g Trimagnesiumsilikat gefüllte Fritte (D_3) gegeben und anschließend das Trimagnesiumsilikat mit ca. 1000 ml Aqua dest. gespült, um die adsobierte Fraktion von wasserlöslichen Ballast- und Farbstoffen zu befreien. Bei diesem Vorgang werden sowohl die wasserlöslichen Metabolite - also auch die Verunreinigungen- entfernt. Anschließend wird die an Trimagnesiumsilikat adsor-

bierte Radioaktivität mit 3oo ml Methanol - Chloroform (1 : 1) eluiert.

In dem Eluat befinden sich etwa 6o % der chloroformlöslichen Radioaktivität. Auf eine erschöpfende Elution wurde verzichtet, da die restliche an Trimagnesiumsilikat absorbierte Radioaktivität sich in der Metabolit-Zusammensetzung von der im Eluat befindlichen Radioaktivität nicht unterscheidet.

Das Eluat wird im Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht, in lo ml Methanol - Chloroform 1 : 1 gelöst und in ein Schliffglas überführt. Im Wasserbad wird die Lösung erneut bei 32° C eingedampft und der Rückstand mit lo ml Petroläther ausgeschüttelt (lo min Schütteln, 5 min bei 3ooo U/min Zentrifugieren, Petroläther absaugen).

Durch das Ausschütteln mit Petroläther wird die wässrige Phase von lipoidlöslichen Verunreinigungen weitgehend befreit. Anschließend wird die wässrige Lösung mit 2o ml Chloroform lo min ausgeschüttelt, lo min zentrifugiert und die Chloroformphase abpipettiert. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt, die drei Chloroformphasen vereinigt und im Wasserbad eingedampft.

Alle innerhalb von sieben Tagen nach Applikation abgesetzten Stühle wurden einzeln analysiert.

Die vereinigten Acetonphasen werden im Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht, der Rückstand in 2oo ml Aqua dest. gelöst, filtriert und über eine mit ca. 4o mg Trimagnesiumsilikat gefüllte Fritte (D_3) gegeben. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie oben für Urin beschrieben.

Dünnschichtchromatographische Trennung von Ausgangssubstanzen und Metabolite

Die dünnschichtchromatographische Trennung erfolgt auf DC-Kieselgelplatten. Die Schichtdicke der Kieselgelplatten beträgt o,25 mm (Firma Merck, Darmstadt). Der mit Methanol - Chloroform (1 : 1) aufgenommenen Radioaktivität werden vorher folgende inaktive Referenzsubstanzen zugesetzt:

α-Acetyldigoxin, β-Acetyldigoxin, Digoxin, Digoxigenin-bis-digitoxosid, Digoxigenin-mono-digitoxosid und Digoxigenin.

Als Fließmittel dient Aceton - Chloroform (1 : 1). Die Laufstrecke beträgt 15 cm. Durch vierfache Entwicklung werden α-Acetyldigoxin, β-Acetyldigoxin, Digoxin, Digoxigenin-bis- und mono-Digitoxosid einwandfrei voneinander getrennt (Tabelle 4).

Die Radioaktivitätsverteilung der Laufstrecken wird durch automatische Integration mit dem Dünnschichtscanner II der Firma Berthold, Modell Nr. LB 2722 ermittelt. Die Platten werden mit Kaiserschem Reagenz (1o ml o,3 %iges Chloramin T und 4o ml 25 %ige Trichloressigsäure) angesprüht, 1o min bei 11o° C aktiviert und die Positionen der Fluoreszenz unter UV-Licht bei der Wellenlänge 366 nm betrachtet. Die fluoreszierenden Abschnitte werden gekennzeichnet und nach Ausmessen der einzelnen Laufstrecken den radioaktiven Peaks zugeordnet.

Tabelle 4

Wanderungsstrecken der untersuchten Glykoside und ihrer Metabolite in Chloroform - Aceton 1 : 1, vierfach Entwicklung

Substanzen	Wanderungsstrecken in (cm)
Digoxin	6,2
Digoxigenin-bis-Digitoxosid	7,5
Epigenin	8,5
Digoxigenin-mono-Digitoxosid	8,9
α-Acetyldigoxin	lo,o
β-Acetyldigoxin	lo,1
Genin	lo,2

Statistische Auswertung

Die Bestimmung der Mittelwerte $\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \ldots + x_n}{n}$ sowie der mittleren Abweichung des Mittelwertes $s\bar{x} = \frac{\sqrt{s}}{n}$ erfolgte auf dem üblichen Wege. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede wurde mittels des STUDENT-Testes für ungepaarte Kollektive vorgenommen. Die Berechnung der Halbwertszeiten und Eliminationskonstanten erfolgte mittels eines Programmes an der Olivetti Programma, basiernd auf der Gleichung $t_{50\%} = \frac{\ln 2}{k}$. Die Angleichung an die experimentellen Werte wurde dabei nach der Methode der Quadrate der kleinsten Abweichungen vorgenommen.

ERGEBNISSE

Kinetik der Radioaktivität nach oraler Gabe von α- und β-Acetyldigoxin im Plasma

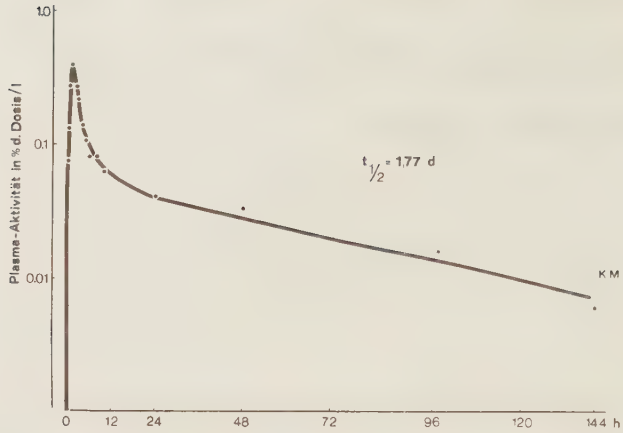
In den Abbildungen (1 - 1o) ist die im Plasma gemessene Radioaktivität von jeder einzelnen Versuchsperson im halblogarithmischen Raster gegen die Zeit aufgetragen. Aus den Abbildungen ist ersichtlich, daß die Konzentrationen der Gesamtradioaktivität beider Acetylderivate des Digoxins eine prinzipiell gleichartige Charakteristik aufweisen.

Nach der oralen Gabe kommt es zu einem steilen Anstieg der Tritiumaktivität im Plasma. Bereits 1o min nach Applikation werden Werte von o,o5 - o,67 % der Dosis (α-Acetyldigoxin) und o,o6 - o,23 % der Dosis (β-Acetyldigoxin) gemessen.

Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 37 ± 9,7 Minuten (α-Acetyldigoxin) und 51 ± 6,o Minuten (β-Acetyldigoxin) erreicht und betragen o,66 ± o,o8 (α-Acetyldigoxin) bzw. o,59 ± o,o8 (β-Acetyldigoxin) % der Dosis. Der Zeitpunkt der maximalen Plasmaaktivität liegt bei den Patienten E.S. und R.R. mit 2o bzw. 15 Minuten der Applikationszeit am nächsten. Nach dem Zeitpunkt des Maximums kommt es zu einem raschen Konzentrationsabfall.

Bedingt durch ein stärkeres Ueberwiegen der Resorptionsgeschwindigkeit gegenüber der Verteilungs- und Eliminationsgeschwindigkeit ist in der Radioaktivitätskurve ein ausgeprägtes nose-Phänomen zu beobachten. Der steile Konzentrationsabfall ist vorwiegend Ausdruck der Verteilung, Rückverteilung und Elimination. Von der 12. bzw. 24 Stunde an weist der Plasmaradioaktivitätsverlauf im halblogarithmischen Netz eine Gerade auf und kann somit mathematisch durch eine einfache Exponentialfunktion beschrieben werden.

Da diese Phase durch die Elimination der Glykoside aus dem Organismus charakterisiert wird, errechneten wir aus den Meßwerten des Zeitraumes 24 bis 144 Stunden nach Applikation die Eliminationshalbwertszeiten.



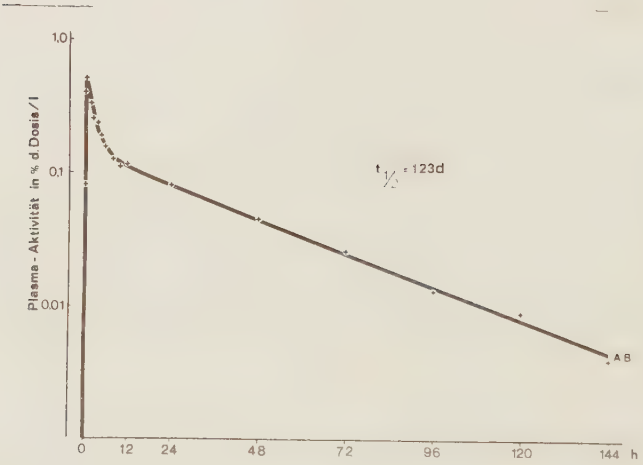


Abb. 1 - 2

Kinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma nach oraler Gabe von ^{3}H-α-Acetyldigoxin (Patienten K.M., A.B.)

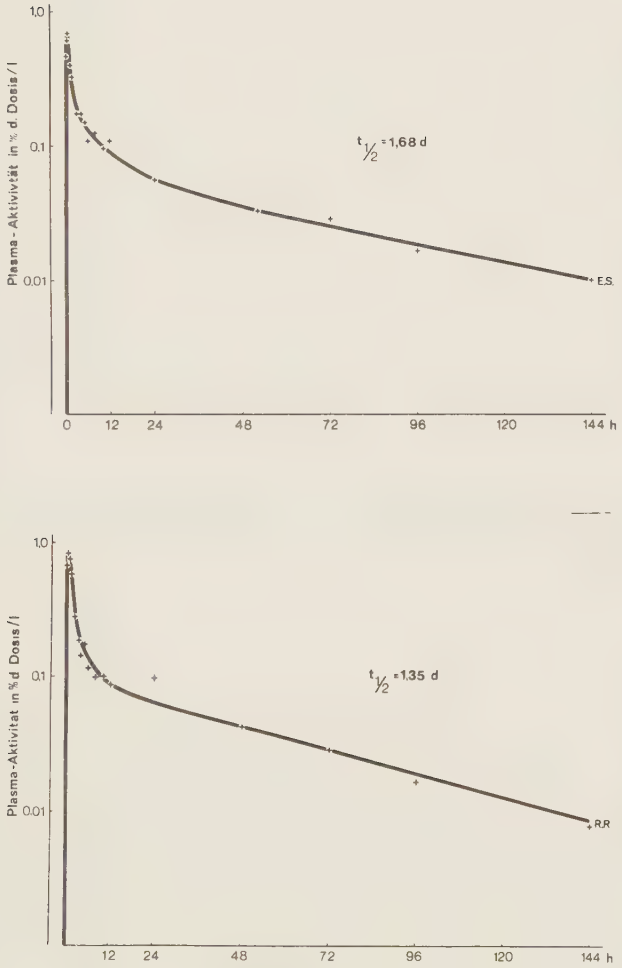


Abb. 3 - 4

Kinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma nach oraler Gabe von ^{3}H-α-Acetyldigoxin (Patienten E.S., R.R.)

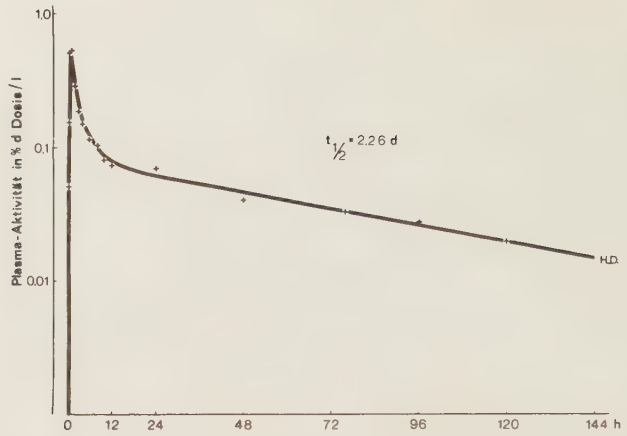


Abb. 5

Kinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma nach oraler Gabe von ^{3}H-α-Acetyldigoxin (Patient M.D.)

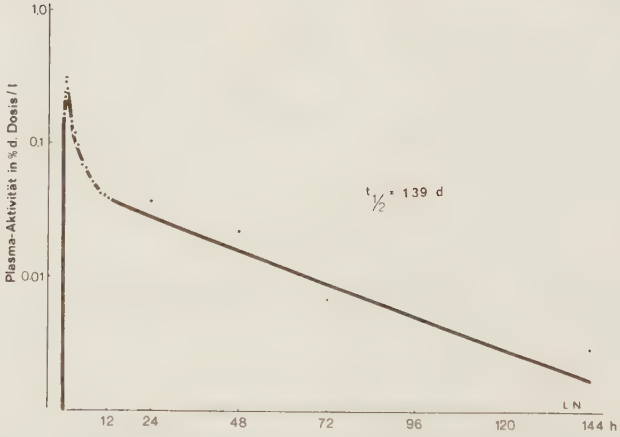


Abb. 6

Kinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma nach oraler Gabe von ^{3}H-β-Acetyldigoxin (Patient L.N.)

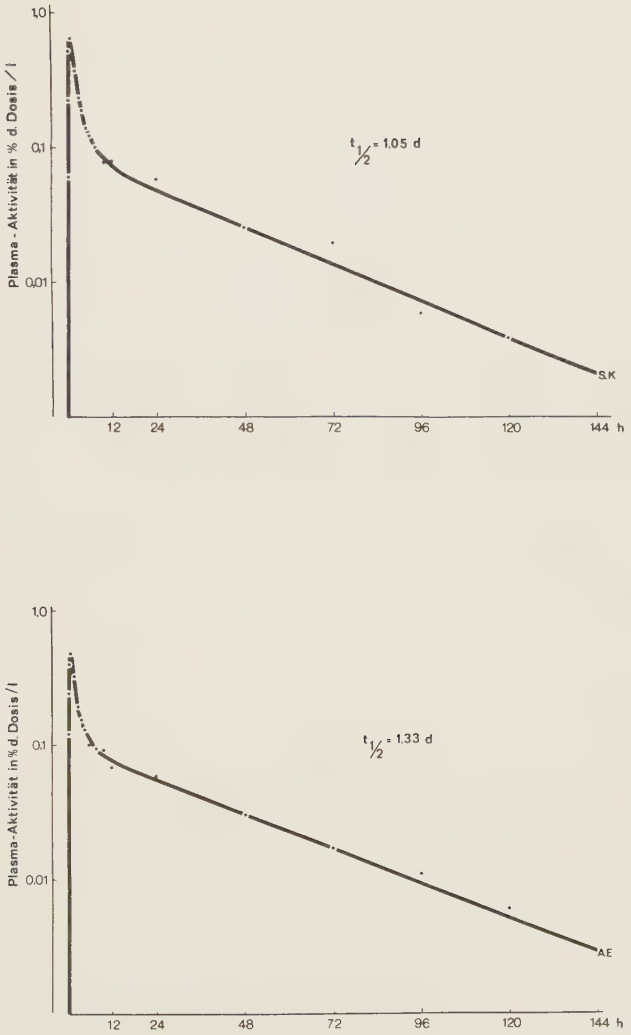


Abb. 7 - 8

Kinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma nach oraler Gabe von ^{3}H-β-Acetyldigoxin (Patienten S.K., A.E.)

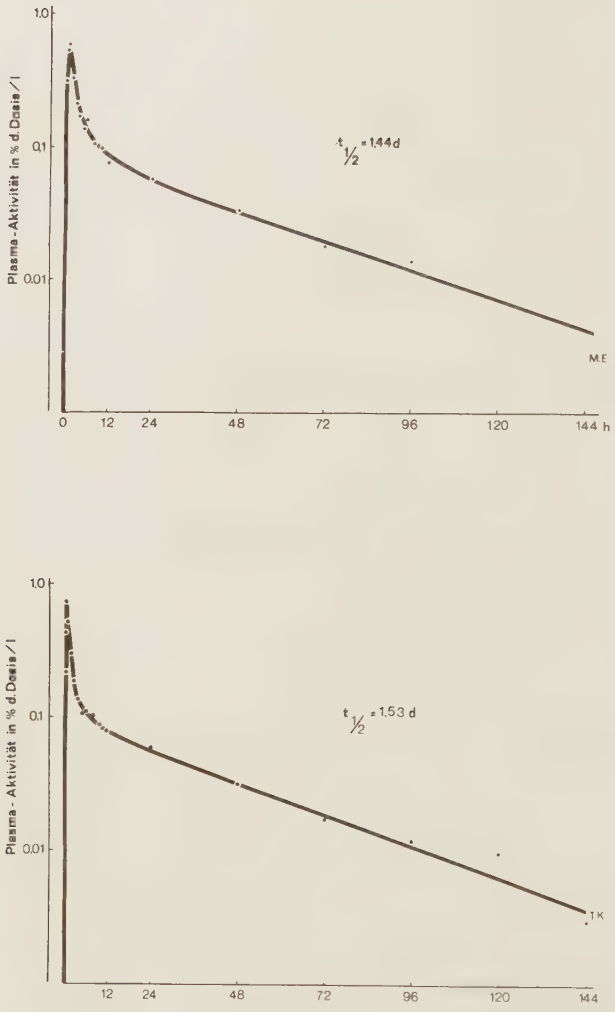


Abb. 9 - 1o

Kinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma nach oraler Gabe von ^{3}H-β-Acetyldigoxin (Patienten M.E., T.K.)

Die bei den einzelnen Probanden ermittelten Halbwertszeiten liegen für β-Acetyldigoxin zwischen 1,23 und 2,26 und für β-Acetyldigoxin zwischen 1,o5 und 1,53 Tagen. Die errechneten Mittelwerte 1,66 ± o,18 (α-Acetyldigoxin) und 1,34 ± o,o4 Tage (β-Acetyldigoxin) weichen nicht signifikant voneinander ab ($p < o,1$).

Ausscheidung der Radioaktivität mit dem Urin

Die über 7 Tage in den Urinportionen gemessenen Radioaktivitäten sind für beide Substanzen in den Abb. 11 und 12. kumulativ aufgetragen. Die gesamte mit dem Urin erfaßte Radioaktivitätsmenge beträgt im Mittel 6o,58 ± 4,92 % der Dosis (α-Acetyldigoxin) bzw. 55,o ± 4,7 % der Dosis (β-Acetyldigoxin). Davon kamen bei beiden untersuchten Glykosiden innerhalb der ersten 24 Stunden bereits 26,3 % der Dosis auf dem renalen Wege zur Ausscheidung. Die täglich eliminierten Aktivitätsmengen nehmen im Folgenden kontinuierlich ab, um für den 7. Tag Werte von 1,7 ± o,2 (α-Acetyldigoxin) bzw. 1,3 ± o,3 (β-Acetyldigoxin) % der Dosis zu erreichen.

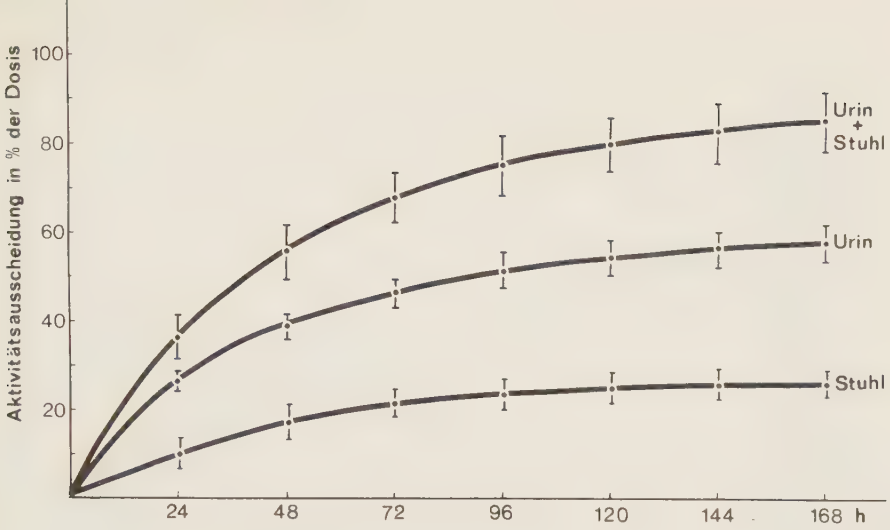
Die renale Ausscheidungsgeschwindigkeit von α- und β-Acetyldigoxin ist in den Abbildungen 13 und 14 im semilogarithmischen System graphisch dargestellt. Aus diesen Abbildungen ist ersichtlich, daß die renale Ausscheidungsgeschwindigkeit entsprechend den kinetischen Verhältnissen im Plasma zwischen der 12. und 24. Stunde beginnt, linear abzunehmen. Die in diesem Bereich ermittelten Halbwertszeiten der renalen Elimination betragen 1,7 ± o,1 (α-Acetyldigoxin) bzw. 1,5 ± o,1 Tage (β-Acetyldigoxin). Während für α-Acetyldigoxin die renale Halbwertszeit mit der des Plasmas nahezu übereinstimmt, ergibt sich für die entsprechenden bei β-Acetyldigoxin ermittelten Zahlen eine Differenz, die jedoch nicht signifikant ist.

Ausscheidung der Radioaktivität in den Faeces

Der Anteil, an der verabreichten ^{3}H-Aktivität, der innerhalb von 168 Stunden mit den Faeces ausgeschieden wird, ist für beide Acetylderivate des Digoxins niedriger als der im Urin gemessene Anteil. Lediglich bei Patient L.N. (β-Acetyldigoxin) ist die in den Faeces ausgeschiedene Radioaktivitätsmenge größer. ($\int_0^{168}$ Urin : 41,5; $\int_0^{168}$ Faeces : 45,8 % der Dosis).

Innerhalb von 7 Tagen werden nach Verabreichung von α-Acetyldigoxin 29,54 ± 3,o7 % der Dosis durch den Darm eliminiert. Nach Gabe seiner β-Isomeren werden etwa 36,89 ± 3,o9 % der Dosis in den Faeces wiedergefunden.

Die pharmakokinetischen Daten der einzelnen Versuchspersonen sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.



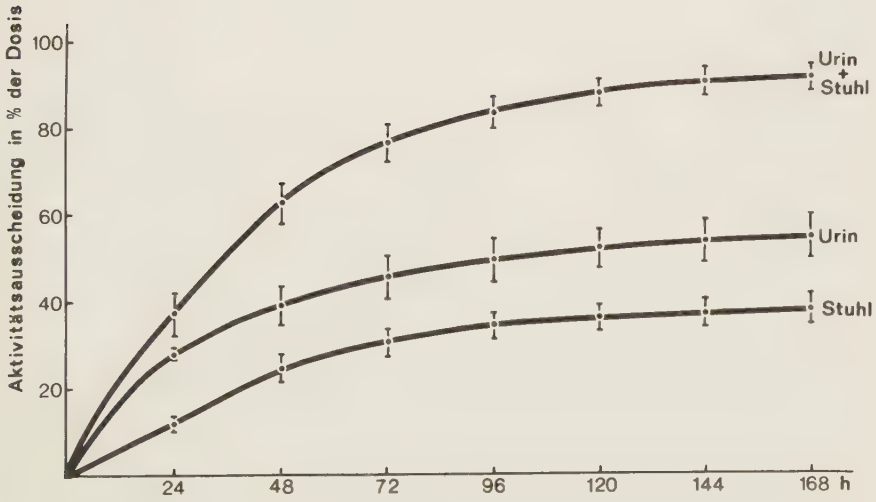
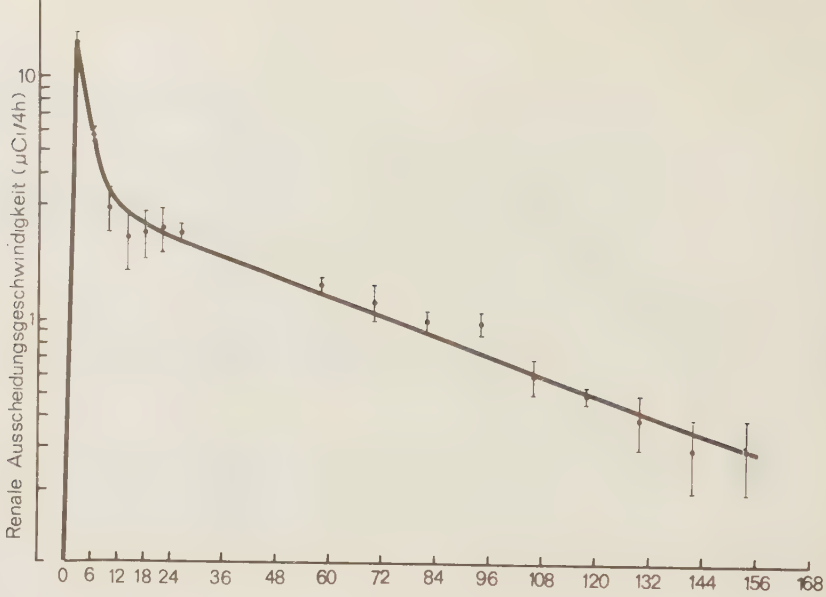


Abb. 11, 12

Kumulative Ausscheidung der Radioaktivität nach oraler Gabe von ^{3}H-α-Acetyl- (Abb. 11) und ^{3}H-β-Acetyldigoxin (Abb. 12), (n = 5); $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$



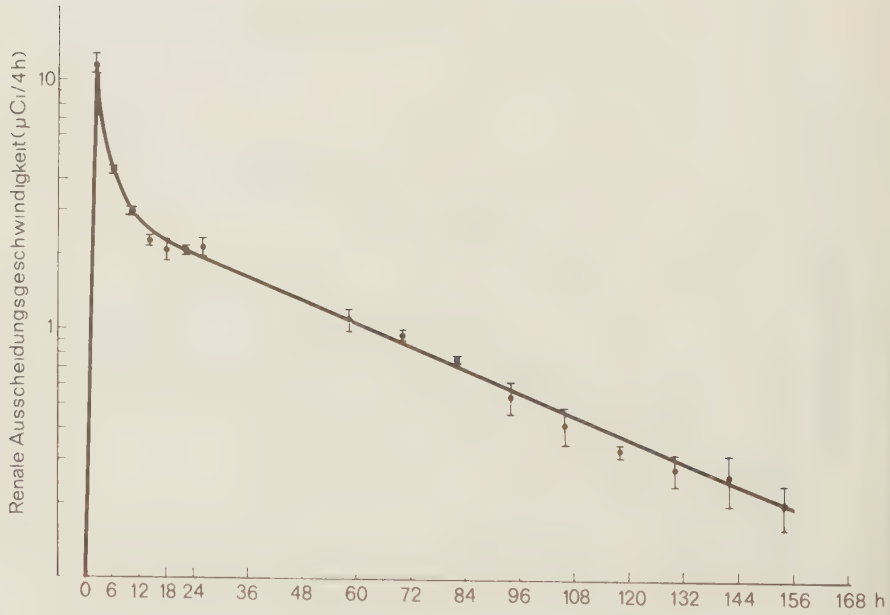


Abb. 13, 14

Renale Ausscheidungsgeschwindigkeit (µCi/4 h) nach oraler Gabe von ^{3}H-α-Acetyl- (Abb. 13) und ^{3}H-β-Acetyldigoxin (Abb. 14), (n=5); $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Versuchs-person	Plasma t_{max} (min)	Plasma max. (% d.D.)	Plasma $t_{/2}$ (d)	Urin $t_{/2}$ (d)	168 S_0 Urin (% d.D.)	168 S_0 Faeces (% d.D.)
K.M.	6o	o,42	1,77	1,74	42,36	2o,67
E.S.	2o	o,71	1,68	1,64	5o,56	3o,33
R.R.	15	o,85	1,35	1,56	7o,56	32,32
H.D.	3o	o,82	2,26	2,12	61,71	38,79
A.B.	6o	o,51	1,23	1,5o	67,71	25,6o
$\bar{x}$	37	o,66	1,66	1,71	6o,58	29,54
$\pm s\bar{x}$	9,7	o,o8	o,18	o,11	4,92	3,o7
L.N.	45	o,34	1,39	1,64	41,52	45,83
J.K.	6o	o,79	1,o5	1,29	69,88	32,9
A.E.	6o	o,49	1,33	1,64	54,65	37,1
M.E.	6o	o,6o	1,43	1,41	5o,oo	4o,7
T.K.	3o	o,75	1,53	1,67	58,94	27,9
$\bar{x}$	51	o,59	1,34	1,53	55,o	36,89
$\pm s\bar{x}$	6,o	o,o8	o,o4	o,o8	4,71	3,o9

Zeichenerklärung: Plasma t_{max} = Zeitpunkt, Plasma max = Höhe des Maximums der Radioaktivität im Plasma
Plasma $t_{/2}$ = Halbwertszeit im Plasma in der log-linearen Eliminationsphase
Urin $t_{/2}$ = Halbwertszeit im Urin in der log-linearen Eliminationsphase
S_0^{168} Urin = kumulative Ausscheidung im Urin in 168 h
S_0^{168} Faeces = kumulative Ausscheidung in den Faeces in 168 h

Tabelle 6

Student-Test

		t	ν	p	Signifikanz
Plasma t_{max}	$\alpha \overset{\longleftrightarrow}{(-)} \beta$ AD	- 1,2277	8	< o,15	ø
Plasma I_{max}	α (-) β AD	o,5892	8	< o,3	ø
Urin $\int_0$ 168	α (-) β AD	o,8193	8	< o,25	ø
Faeces $\int_0$ 168	α (-) β AD	- 1,6875	8	< o,1	ø
Plasma $t_{/2}$	α (-) β AD	1,6163	8	< o,1	ø
Urin $t_{/2}$	α (-) β-AD	1,3493	8	< o,1	ø
Plasma $t_{/2}$ Urin $t_{/2}$	α (-) α AD	o,2362	8	< o,45	ø
Plasma $t_{/2}$ Urin $t_{/2}$	β (-) β AD	-1,7126	8	< o,1	ø

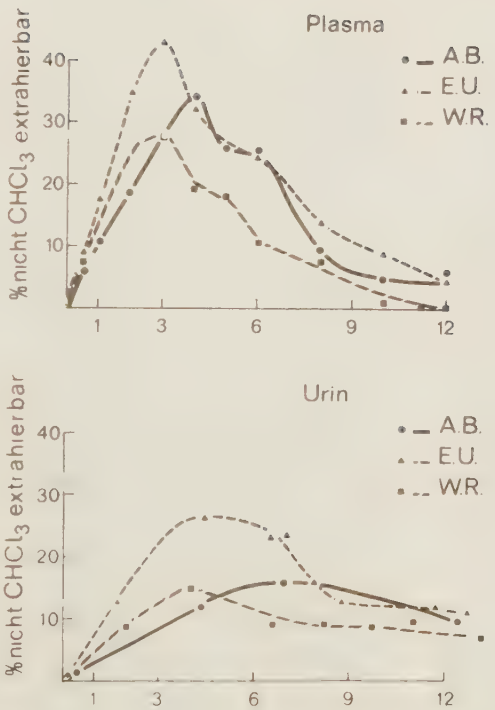
Chloroformlösliche und nicht chloroformlösliche Radioaktivität in Plasma, Urin und Faeces

Eine erste quantitative Analyse der Plasmaradioaktivität der in Urin und Faeces ausgeschiedenen Radioaktivität wird durch Auftrennung in eine chloroformlösliche und eine chloroformunlösliche Fraktion erzielt.

Nach oraler Gabe der Acetylester erreicht die chloroformunlösliche Fraktion im Plasma nach 1 - 3 Stunden ein Maximum mit etwa 3o - 4o % der insgesamt vorhandenen Radioaktivität (Abb. 15 a und 15 b). Danach sinken die Konzentrationen im Verlaufe langsam ab und liegen nach 12 Stunden unterhalb der Nachweisgrenze. Im Urin sind die Maxima der chloroformunlöslichen Fraktion um 1 - 2 Stunden zu späteren Zeiten verschoben und repräsentieren 15 - 26 % der ausgeschiedenen Radioaktivität (Abb. 15 a und 15 b).

Insgesamt können nach α-Acetyldigoxin während eines Zeitraumes von 7 Tagen 4,86 ± o,35 % der Dosis als chloroformunlösliche Metabolite und 5,o5 ± o,94 % der Dosis nach β-Acetyldigoxin gemessen werden.

In den Faeces läßt sich eine für beide Glykoside ähnliche Entwicklung der polaren Fraktionen mit Anstieg, Maximum und einem langsamen Abfall über 14o Stunden beobachten (Abb. 16 und 17). Die Maxima treten wesentlich später auf, etwa 2o Stunden nach α-Acetyldigoxin und 4o Stunden nach β-Acetyldigoxin mit Werten von 15,6 bzw. 23,1 % der ausgeschiedenen Radioaktivität. Insgesamt werden innerhalb von 7 Tagen 4,5 % der Dosis nach α-Acetyldigoxin und 6,5 % der Dosis nach β-Acetyldigoxin als chloroformunlösliche Metabolite ausgeschieden.



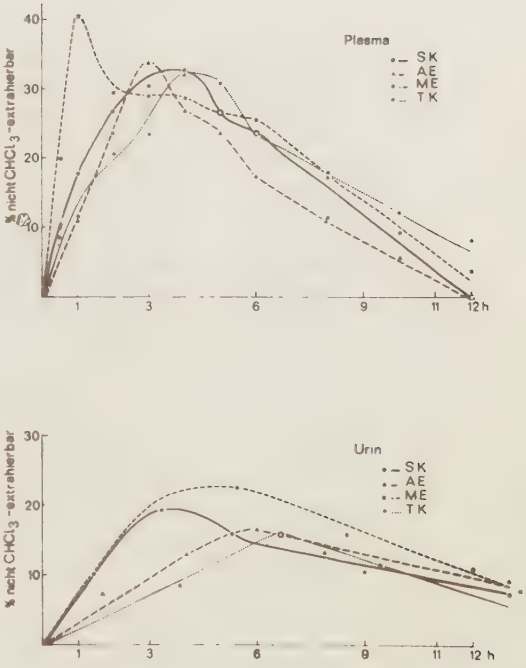


Abb. 15

Kinetik der $CHCl_3$-unlöslichen Fraktion in Plasma und Urin nach

a. oraler Gabe von ^3H-α-Acetyldigoxin

b. oraler Gabe von ^3H-β-Acetyldigoxin

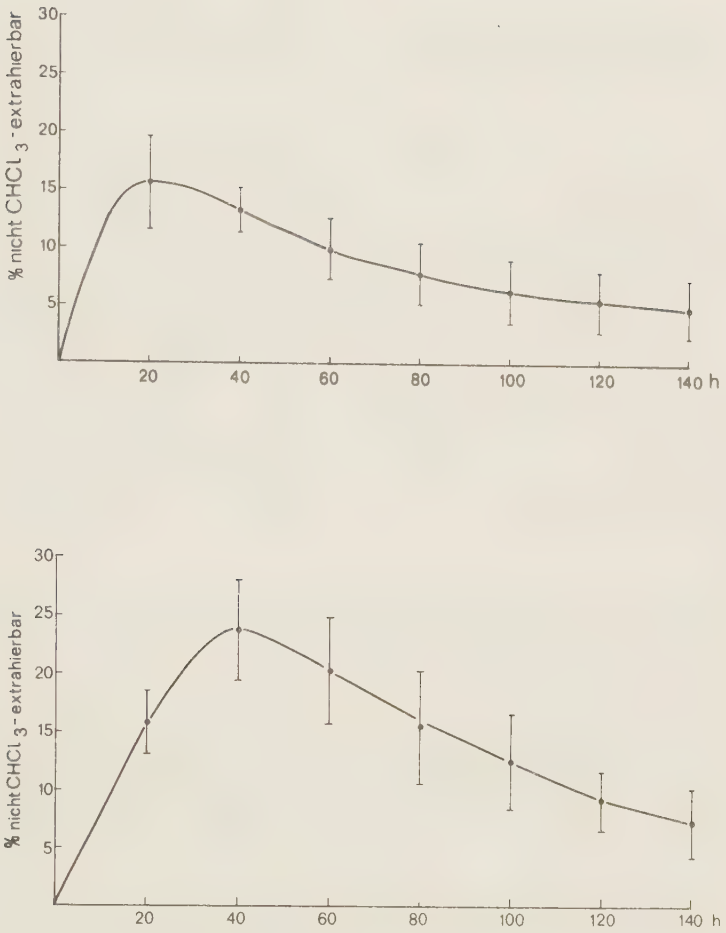


Abb. 16, 17

Kinetik der $CHCl_3$-unlöslichen Fraktion im Stuhl nach oraler Gabe von ^{3}H-α-Acetyldigoxin (Abb. 16) und ^{3}H-β-Acetyldigoxin (Abb. 17) (n = 3 - 5); $\bar{x} \pm s\bar{x}$

Dünnschichtchromatographische Analyse der chloroformlöslichen Fraktion in Urin und Faeces

Der quantitative und qualitative Verlauf der Metabolite für beide Acetylester ist in den Tabellen 7 - 1o demonstriert.

Unverändertes α- bzw. β-Acetyldigoxin wird in geringen Mengen im Urin ausgeschieden. Nach Applikation von α-Acetyldigoxin beträgt der Anteil 2,4 %, nach β-Acetyldigoxin nur o,5 % der ausgeschiedenen Radioaktivität. Ferner kann das entsprechende Isomer des jeweils applizierten Esters dünnschichtchromatographisch während der ersten 24 bzw. 48 Stunden nachgewiesen werden. Der Hauptmetabolit im Urin ist das Digoxin. Der Anteil beträgt in den ersten 24 Stunden nach α-Acetyldigoxin 77,o % und 81,7 % nach β-Acetyldigoxin der in diesem Zeitraum ausgeschiedenen Gesamtradioaktivität, wobei noch im weiteren Verlauf eine geringe Zunahme zu beobachten ist.

Die übrigen Metabolite wurden als Digoxigenin-bis-digitoxosid und Digoxigenin-mono-digitoxosid identifiziert.

Die prozentuale Zusammensetzung der mit den Faeces ausgeschiedenen chloroformlöslichen Radioaktivität ist nach Gabe der beiden Acetylester nahezu gleich. Das Metabolitenmuster entspricht dem des Urins.

Die Ausgangssubstanzen sind noch in geringen Mengen nachweisbar, dagegen ist der Anteil von Digoxigenin-bis-digitoxosid um das fünf- bzw. vierfache und der des Digoxigenin-mono-digitoxosids um das sieben- bzw. zwanzigfache höher als im Urin. Dementsprechend ist der Prozentsatz an Digoxin niedriger.

Innerhalb des Meßzeitraumes werden 9,8 ± 1,o % α-Acetyldigoxin bzw. lo,6 ± 1,4 % β-Acetyldigoxin der mit den Faeces eliminierten Radioaktivität als Digoxigenin-bis-digitoxosid und 6,7 ± 2,1 % α-Acetyldigoxin bzw. 11,3 ± 2,6 % β-Acetyldigoxin als Digoxigenin-mono-digitoxosid ausgeschieden. Der Digoxin-Anteil beträgt 63,6 ± 5,5 % α-Acetyldigoxin bzw. 56,5 ± 5,1 % β-Acetyldigoxin der eliminierten Gesamtradioaktivität. Im einzelnen sind die Ergebnisse der qualitativen Analyse der Ausscheidungsprodukte in den Tabellen 7 - lo zusammengefaßt. Die Abb. 18 - 21 zeigen Beispiele der dünnschichtchromatographischen Auftrennung der $CHCl_3$-löslichen Fraktion in Urin bzw. Stuhl nach oraler Gabe von α- bzw. β-Acetyldigoxin.

Tabelle 7

Prozentuale Zusammensetzung der im Urin ausgeschiedenen Aktivität nach einmaliger Gabe von α-Acetyldigoxin (n = 5, Dosis: $\bar{x}$ = 135,5 ± 14,6 µCi)

Zeitintervall (h)	Gesamtaktivität % der Dosis	$CHCl_3$ - löslich				H_2O löslich	unidentifiziert
		Digoxin %	Bis %	Mono %	AD %		
0 - 24	26,3 ± 2,2	77,o ± 1,9	2,2 ± o,4	o,8 ± o,3	2,2 ± o,6	13,2 ± o,9	1,8 ± o,9
24 - 48	12,1 ± 2,1	9o,3 ± 2,2	1,8 ± o,5	o,1 ± o,o7	o,6 ± o,3	5,4 ± 1,3	o,9 ± o,6
48 - 72	7,1 ± 1,6	93,1 ± 1,o	1,9 ± o,5	o,5 ± o,3	o,5 ± o,1	3,o ± o,7	1,2 ± o,7
72 - 96	5,1 ± 1,3	94,3 ± o,6	1,5 ± o,5	o,2 ± o,1	o,3 ± o,1	2,3 ± o,4	1,1 ± o,3
96 - 12o	2,8 ± o,3	92,8 ± o,9	2,1 ± o,8	o,3 ± o,2	Spuren	2,6 ± o,6	2,o ± o,3
12o - 144	1,8 ± o,3	93,3 ± o,2	1,9 ± o,5	-	-	3,5 ± 1,2	1,7 ± o,7
144 - 168	1,7 ± o,2	91,9 ± o,8	2,1 ± o,8	o,2 ± o,2	Spuren	3,7 ± 1,3	1,3 ± o,5
0 - 168	56,9 ± 5,3	85,2 ± 1,6	2,1 ± o,4	1,o ± o,4	2,4 ± o,4	7,5 ± o,9	1,3 ± o,5

Tabelle 8

Prozentuale Zusammensetzung der in den Faeces ausgeschiedenen Aktivität nach einmaliger Gabe von α-Acetyldigoxin (n = 5, Dosis: $\bar{x}$ = 135,3 ± 14,6 µCi)

Zeitintervall (h)	Gesamtaktivität % der Dosis	$CHCl_3$ - löslich				H_2O-löslich	undidentifiziert
		Digoxin %	Bis %	Mono %	AD %		
0 - 24	1o,o ± 3,6	51,3 ± 13,8	13,5 ± o,5	7,3 ± 5,3	1,8 ± o,5	22,o ± 6,6	3,8 ± 1,o
24 - 48	7,2 ± 1,6	64,2 ± 7,8	9,6 ± 2,6	6,6 ± 2,6	o,7 ± o,4	14,6 ± 2,3	2,o ± o,9
48 - 72	4,7 ± 1,1	52,o ± 6,7	14,8 ± 1,7	9,1 ± 2,7	o,3 ± o,2	2o,6 ± 3,6	2,8 ± 1,3
72 - 96	2,2 ± o,3	69,7 ± 5,5	8,2 ± 1,7	6,4 ± 2,4	o,3 ± o,2	11,2 ± 2,2	2,4 ± o,9
96 - 12o	1,5 ± o,2	75,4 ± 8,6	7,5 ± 3,3	4,5 ± 2,2	o,7 ± o,7	9,8 ± 3,3	1,9 ± o,9
12o - 144	1,1 ± o,3	81,6 ± 1,3	5,6 ± o,2	2,6 ± o,2	-	6,3 ± o,3	3,3 ± o,9
144 - 168	o,4 ± o,1	81,2 ± 3,1	3,7 ± 1,7	5,9 ± 3,3	-	6,4 ± o,1	2,2 ± o,9
0 - 168	27,1 ± 3,1	63,6 ± 5,5	9,8 ± 1,o	6,7 ± 2,1	o,8 ± o,4	15,6 ± 2,8	2,2 ± o,6

Tabelle 9

Prozentuale Zusammensetzung der im Urin ausgeschiedenen Aktivität nach einmaliger oraler Gabe von β-Acetyldigoxin (n = 5, Dosis: $\bar{x}$ = 121,o ± 3,4 µCi)

Zeitintervall (h)	Gesamtaktivität % der Dosis	$CHCl_3$ - löslich				H_2O-löslisch	unidentifiziert
		Digoxin %	Bis %	Mono %	AD %		
0 - 24	26,3 ± 1,2	81,7 ± 1,7	3,2 ± o,1	o,7 ± o,3	o,4 ± o,1	11,2 ± 1,1	o,4 ± o,2
24 - 48	14,7 ± 3,8	92,4 ± o,9	2,2 ± o,3	o,4 ± o,2	o,4 ± o,2	3,8 ± o,5	1,o ± o,3
48 - 72	6,7 ± o,3	94,7 ± o,8	1,4 ± o,2	o,2 ± o,1	o,2 ± o,1	2,5 ± o,6	o,9 ± o,2
72 - 96	4,5 ± o,4	95,1 ± o,6	1,7 ± o,4	o,3 ± o,2	o,2 ± o,1	1,9 ± o,4	o,8 ± o,1
96 - 12o	2,7 ± o,4	95,3 ± 1,o	2,o ± o,5	o,6 ± o,5	Spuren	1,3 ± o,3	o,6 ± o,3
12o - 144	1,9 ± o,2	95,9 ± o,8	1,8 ± o,6	o,8 ± o,5	o,3 ± o,3	o,3 ± o,1	o,6 ± o,4
144 - 168	1,3 ± o,3	98,9 ± o,6	1,1 ± o,6	-	-	1,o ± o,7	-
0 - 168	58,1 ± 4,7	88,4 ± 1,6	2,5 ± o,1	o,5 ± o,2	o,5 ± o,2	7,1 ± 1,4	o,7 ± o,2

Tabelle lo

Prozentuale Zusammensetzung der in den Faeces ausgeschiedenen Aktivität nach einmaliger oraler Gabe von β-Acetyldigoxin (n = 5; Dosis: $\bar{x}$ = 121,o ± 3,4 µCi)

Zeitintervall (h)	Gesamtradioaktivität % der Dosis	$CHCl_3$ - löslich				H_2O-löslich	unidentifiziert
		Digoxin %	Bis %	Mono %	AD %		
24 - 48	19,1 ± 4,2	54,8 ± 6,5	lo,1 ± 1,8	11,4 ± 2,8	2,6 ± o,6	16,8 ± 4,1	o,9 ± o,7
48 - 72	9,3 ± 2,1	54,9 ± 6,5	lo,6 ± 1,4	11,4 ± 2,9	1,5 ± o,5	2o,2 ± 4,5	1,9 ± o,8
72 - 96	4,4 ± o,8	61,1 ± 7,1	11,5 ± o,9	9,9 ± 2,o	1,8 ± 1,1	14,2 ± 4,8	1,9 ± o,7
96 - 12o	2,3 ± o,8	65,2 ± 7,6	lo,9 ± 1,o	8,o ± 1,6	Spuren	12,7 ± 4,4	2,9 ± 1,6
12o - 144	1,o ± o,3	69,8 ± 6,6	lo,8 ± 1,o	6,3 ± 3,2	Spuren	lo,6 ± 2,4	2,o ± 2,o
144 - 168	o,9 ± o,3	88,o ± 5,3	2,7 ± 1,8	1,9 ± 1,9	-	6,4 ± 2,5	1,2 ± 1,2
0 - 168	36,9 ± 3,1	56,5 ± 5,1	lo,6 ± 1,4	11,3 ± 2,6	1,6 ± o,3	18,6 ± 2,3	2,5 ± o,9

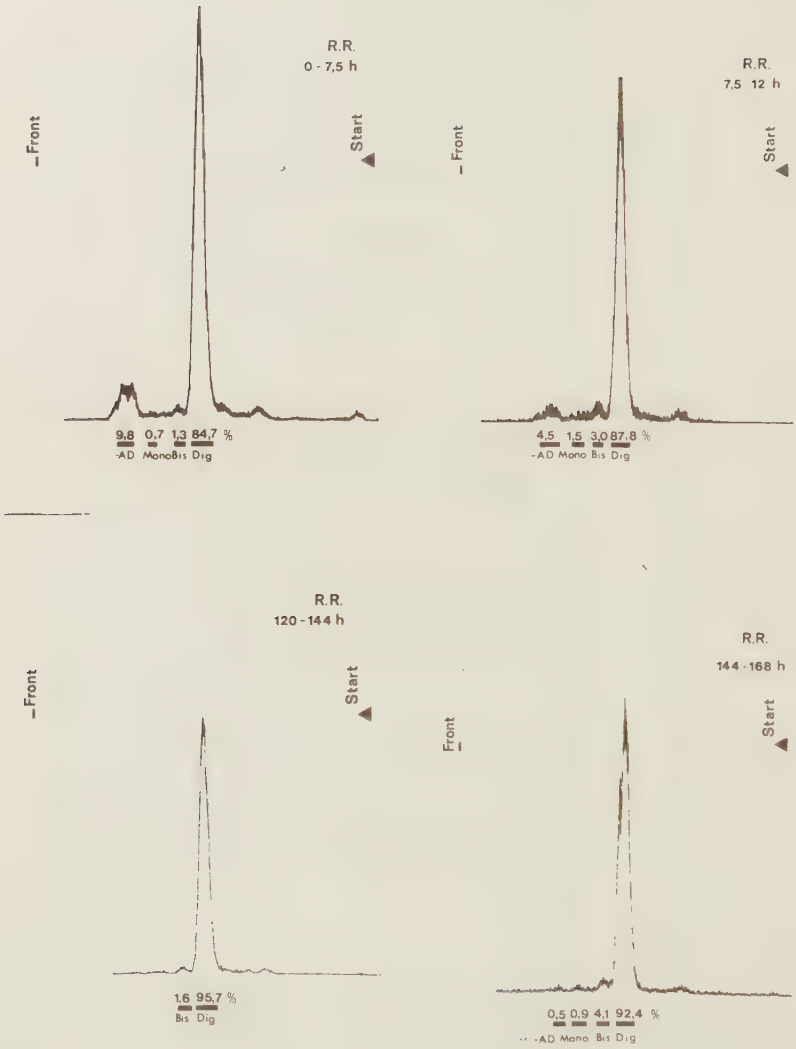


Abb. 18

Dünnschichtchromatographische Auftrennung der $CHCl_3$-löslichen Fraktion im Urin nach oraler Gabe von ^3H-α-Acetyldigoxin (Versuchsperson R.R., Alter 27 Jahre, Gewicht 66 kg)

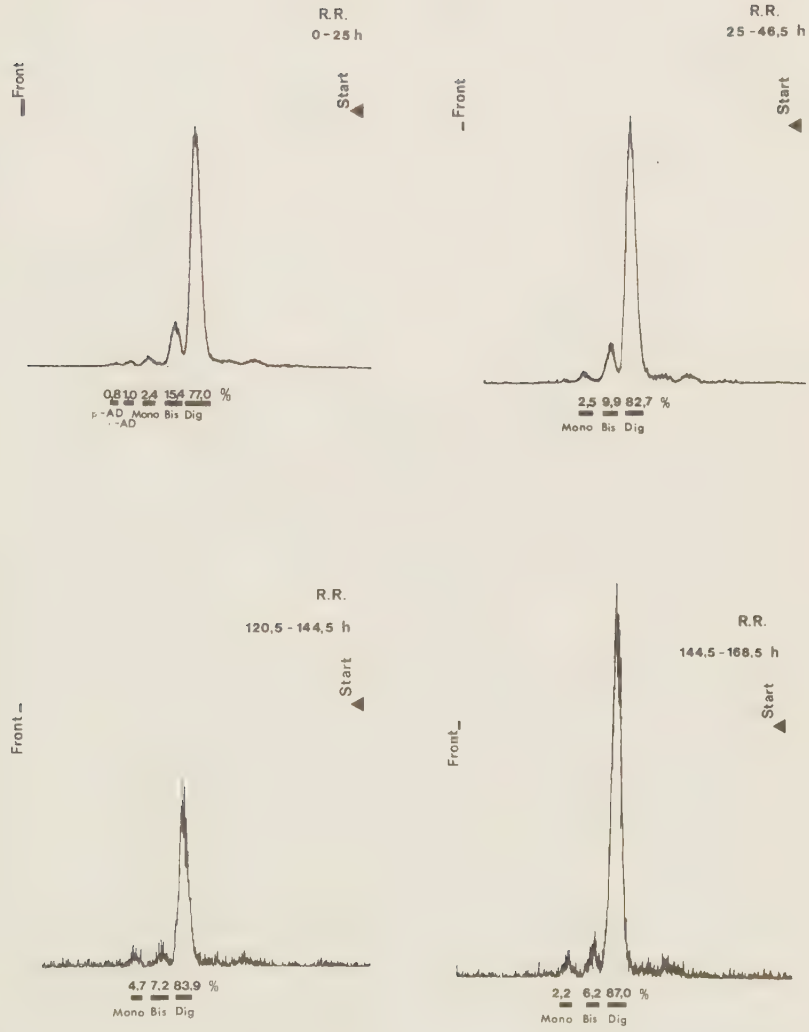


Abb. 19

Dünnschichtchromatographische Auftrennung der $CHCl_3$-löslichen Fraktion im Stuhl nach oraler Gabe von ^3H-α-Acetyldigoxin (Versuchsperson R.R., Alter 27 Jahre, Gewicht 66 kg)

Abb. 2o

Dünnschichtchromatographische Auftrennung der $CHCl_3$-löslichen Fraktion im Urin nach oraler Gabe von ^3H-β-Acetyldigoxin (Versuchsperson S.K., Alter 24 Jahre, Gewicht 49,5 kg)

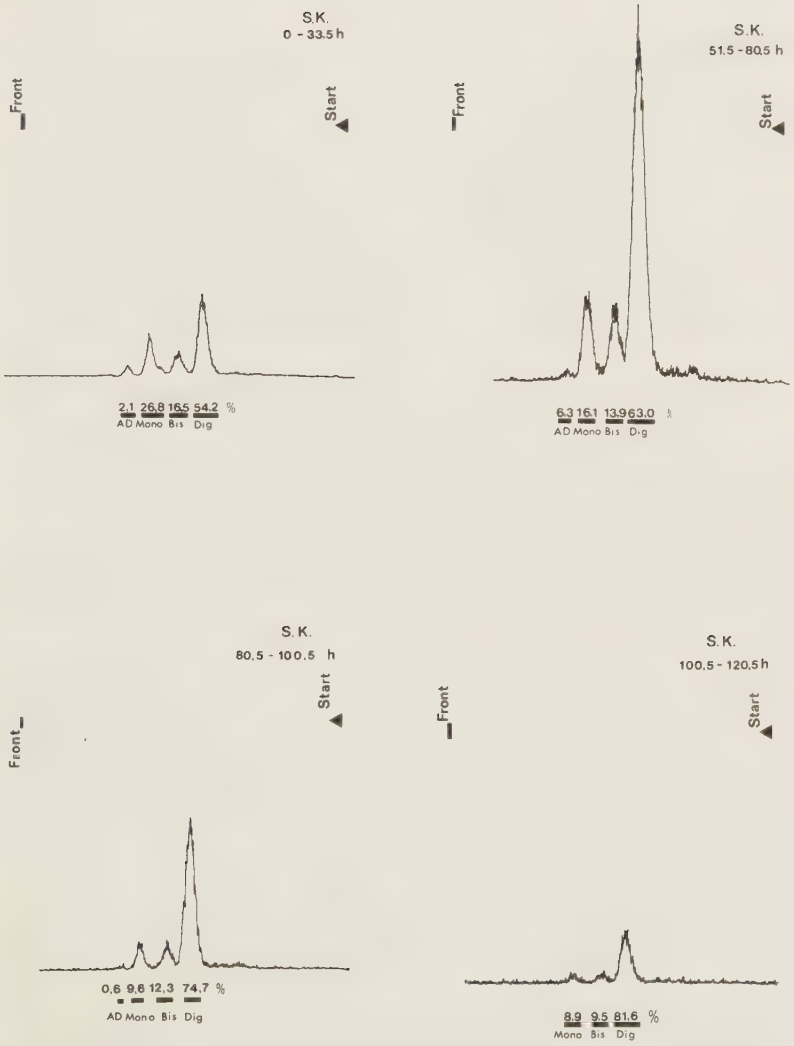


Abb. 21

Dünnschichtchromatographische Auftrennung der $CHCl_3$-löslichen Fraktion im Stuhl nach oraler Gabe von ^3H-β-Acetyldigoxin (Versuchsperson S.K., Alter 24 Jahre, Gewicht 49,5 kg)

DISKUSSION

Der Stoffwechsel und die Pharmakokinetik von α- und β-Acetyldigoxin wurde in einem "inter - patient - trial" untersucht. Die größere Einheitlichkeit bei einem "intra - patient - trial" ließ sich nicht verwirklichen, da zum einen wegen der Konstanz der biologischen Verhältnisse das Zeitintervall nicht zu groß sein darf (DENGLER 1971), zum anderen noch 13 Tage nach oraler Applikation von Tritium-markiertem α-Acetyldigoxin Radioaktivität im Urin gemessen wurde (BEERMANN und HELLSTROM 1972).

Für die Auswahl der Probanden waren Gesundheit von Herz und Nieren, Nicht-Vordigitalisierung, das Alter und ein annähernd gleiches Körpergewicht ausschlaggebende Kriterien. Nach EWY et al. (1969) ist die Digoxinkonzentration im Serum nach intravenöser Applikation bei alten Patienten (73 - 81 Jahren) doppelt so hoch wie bei gesunden, jüngeren Versuchspersonen (2o - 33 Jahren). Wurden die verabfolgten Dosen jedoch auf die durchschnittlichen Körpergewichte bezogen, so waren die Unterschiede in den Konzentrationen innerhalb der ersten 24 Stunden nicht signifikant. Signifikant höhere Blutspiegel an den folgenden 5 Tagen konnten auf eine verminderte Ausscheidungsrate infolge eingeschränkter Nierenfunktion zurückgeführt werden. Auf den Zusammenhang zwischen der Höhe der Serum-Glykosidkonzentration und dem Körpergewicht wiesen auch LARBIG und HAASIS (1975) hin.

Kinetik

Höhe und Zeitpunkt der maximalen ^{3}H-Aktivität im Plasma gelten als Parameter zur Beurteilung der Invasionsgeschwindigkeit. Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse hinsichtlich dieser Meßpunkte lassen keinen signifikanten Unterschied zwischen

den beiden Glykosiden erkennen.

Dahingegen bestimmen BODEM et al. (1974) den maximalen Plasmaspiegel von α-Acetyldigoxin mit o,83 % der Dosis o,5 - 4 Stunden nach oraler Applikation. Die beträchtliche Streubreite in den angeführten Daten dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, daß ein Teil der Patienten die Dosis in 95 %igen Aethanol gelöst erhielt, während dem anderen Teil das α-Acetyldigoxin als Lyophilisat mit 5o mg Lactose in Kapselform appliziert wurde. RUIZ-TORRES und BURMEISTER (1972) verabreichten β-Acetyldigoxin ebenfalls in Kapselform und fanden im Mittel maximale Plasmakonzentrationen von etwa o,8 % der Dosis im Zeitraum von o,5 - 1 Stunde. Entsprechende Angaben über den Zeitraum der maximalen Plasmakonzentration machen WIRTH et al. (1972) mit 1 - 1,5 Stunden. In einer Untersuchung über Acetyldigoxin im Tierversuch bestimmten BUCHTELA et al. (1968) das Maximum 2 h nach Applikation.

Vergleichbare Untersuchungen über Digoxin (DOHERTY et al. 1961, DOHERTY 1968, WHITE et al. 1971, BLANKART 1971, WIRTH et al. 1972 sowie DENGLER et al. 1973 a) kommen zu Ergebnissen, die gegenüber den genannten keine nennenswerten Abweichungen aufweisen.

Durch den schnellen Konzentrationsanstieg im Plasma bis zum Maximum und dem darauffolgenden raschen Konzentrationsabfall kommt es zur Ausprägung des deutlichen "nose-Phänomens". In diesem Zeitraum ist der Invasionsvorgang durch verschiedene Verteilungsphasen überlagert, und eine einheitliche Eliminationskonstante fehlt.

In unserer Studie fiel uns auf, daß die Phase des raschen Konzentrationsabfalls im Plasma innerhalb eines Zeitraums registriert werden kann, in dem der Anteil an nicht durch Chloroform extrahierbare Metaboliten im Plasma und im Urin im Vergleich zur Folgezeit sehr hoch ist. Zwischen der 3. und 5. Stunde p.a. beginnt das Verhältnis der wasserlöslichen Metaboliten zu den chloroformlöslichen Substanzen rasch kleiner zu werden. Gleichzeitig ist auch die renale Ausscheidungsgeschwindigkeit sehr hoch. Es erscheint wahrscheinlich, daß das zeitlich begrenzte Auftreten von wasserlöslichen Metaboliten zu der anfänglich sehr hohen renalen Ausscheidungsgeschwindigkeit beiträgt. Auf die enge Korrelation zwischen dem Auftreten von wasserlöslichen Metabolisierungsprodukten und der renalen Ausscheidungsgeschwindigkeit wies bereits BENTHE (1972) hin.

In der Phase des mittelschnellen Konzentrationsabfalls konnten nun STEWART und SIMPSON (1972), SHAW und HOWARD (1972) und DENGLER et al. (1973) nach oraler Gabe von Digoxin sowie BODEM et al. (1974) nach oraler Applikation von α-Acetyldigoxin ein zweites Maximum bzw. eine "Buckelung des Kurvenverlaufs nach oben" beobachten. Tatsächlich trifft dieser Befund auch auf die Plasmakonzentrationsverhältnisse einiger unserer Probanden zu, die zur 5. bzw. 6. Stunde nach Applikation einen Anstieg der Radioaktivität im Plasma bzw. ein plateauähnliches Sistieren im Konzentrationsabfall aufwiesen. In Bezugnahme auf die dazu veröffentlichten Befunde machte BEERMANN (1973) darauf aufmerksam, daß Darmbakterien im Stande sind, unter anaeroben Bedingungen Digoxin in Dihydrodigoxin umzuwandeln (HERRMANN und REPKE 1969), und daß das unterschiedliche kinetische Verhalten der beiden Substanzen den zweiten Anstieg im Plasma hervorruft. Demgegenüber stellten SHAW und HOWARD (1972) einen Zusammenhang zwischen dem zweiten

Konzentrationsanstieg und einer schlechten biologischen Verfügbarkeit der applizierten Zubereitung her. Es sind jedoch auch Erklärungsmöglichkeiten denkbar, die vom eigentlichen Resorptionsvorgang unabhängig sind. So ist bekannt, daß die Leber in verschiedenem Maße Substanzen aus dem Pfortaderkreislauf zurückhalten und sie einer eigenen kinetischen Konstanten folgend wieder in das intravasale Kompartiment abgeben kann. In diesem Zusammenhang sind die Befunde von ABSHAGEN (1973 unveröffentlicht) interessant, nämlich, daß 5 Minuten nach i.v. Injektion von β-Methyldigoxin eine Anreicherung der verabreichten Substanz in der Leber stattfindet.

Nichtsdestoweniger ist es angesichts der aufgezeigten komplizierten kinetischen Verhältnisse in diesem Zeitraum verständlich, daß der resultierende Plasmakonzentrationsverlauf nicht durch eine Bateman-Funktion beschrieben werden kann. Diese gilt nämlich nur dann, wenn sich der untersuchte Stoff entweder nur auf das intravasale Kompartiment verteilt oder extravasale Kompartimente mit ausreichend großer Geschwindigkeit erreicht und wieder in Richtung auf den intravasalen Raum verläßt. Diese Voraussetzungen sind hier offensichtlich nicht gegeben.

Auch im weiteren Verlauf der Plasma-^{3}H-Aktivität ergibt sich für die beiden untersuchten Glykoside kein signifikanter Unterschied. Für beide Glykoside gilt, daß der Konzentrationsabfall im semilogarithmischen System nun eine Gerade bildet, die Eliminationshalbwertzeiten differieren nicht signifikant.

Die renalen Ausscheidungsgeschwindigkeiten mit den daraus resultierenden renalen Halbwertszeiten verhalten sich gleichsinnig, auch hier konnten signifikante Unterschiede nicht festgestellt werden.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang zu den Angaben von WIRTH et al. (1972), die zwischen den Halbwertszeiten des Digoxins und seiner Acetylderivate und zwischen diesen keine signifikanten Unterschiede feststellen konnten. RUIZ-TORRES und BURMEISTER (1972) bestimmten mit o,7 Tagen nach oraler Gabe von β-Acetyldigoxin zwar eine wesentlich kürzere Plasmahalbwertszeit, zogen zu deren Ermittlung jeodch Werte zwischen der 4. und 24. Stunde p.a. heran, aus einer Phase also, in der sich der Plasmakonzentrationsabfall noch nicht auf den monoexponentiellen Verlauf eingestellt hat.

Nach peroraler Gabe von α-Acetyldigoxin ermittelten BODEM et al. (1974) eine Plasmahalbwertszeit von 2,4 Tagen, während BRASS und PHILIPS (197o) nach intravenöser Applikation eine Halbwertszeit von 24 Stunden angeben.

Diese Angaben sowie die von uns ermittelten Einzelwerte zeigen aber auch, daß die individuellen Schwankungen der Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma selbst bei gesunden Versuchspersonen beträchtlich sind, was auch bei der Betrachtung der entsprechenden Angaben über Digoxin offenbar wird (DOHERTY et al. 1961, 1962, JELIFFEE 1968, EWY 1969, BLANKART 1971, DUNGAN 1972 und DENGLER 1973 a).

Die von uns festgestellten Daten über die innerhalb von 168 Stunden mit dem Urin ausgeschiedenen ^{3}H-Aktivität nach oraler Applikation von α- und von β-Acetyldigoxin liegen höher als die Zahlen anderer Autoren. So konnten WIRTH et al. (1972) nach per os Gabe von α- und von β-Acetyldigoxin 42,5 bzw. 43,3 % der verabreichten Radioaktivität innerhalb von 96 Stunden im Urin wiederfinden. RUIZ-TORRES und BURMEISTER (1972) bestimmten nach p.o. Gabe von β-Acetyldigoxin und 144 Stunden Meßzeit die Recovery im Urin mit 43,1 % der Dosis - ähnlich wie BODEM et al. (1974), die eine Recovery von 45,6 % der Dosis angeben. Andererseits konnte BENTHE (1972) nach

einer Meßzeit von 24o Stunden 58,6 % der Dosis im Urin wiederfinden.

Die orale Applikation von tritiummarkiertem Digoxin führt zu einer Gesamtaktivitätsausscheidung mit dem Urin, die von verschiedenen Autoren ähnlich unterschiedlich angegeben wird: z.B. DOHERTY et al. (1961): 57 % der Dosis, Meßzeitraum 24o Stunden; BLANKERT (1971): 46,4 % der Dosis, Meßzeitraum ebenfalls 24o Stunden.

Die Gesamtaktivitätsausscheidung im Stuhl ist nach oraler Gabe von β-Acetyldigoxin im Mittel um gut 7 % der Dosis höher als die nach oraler Applikation des α-Isomeren. Dieser Unterschied ist jedoch angesichts der hohen individuellen Schwankungsbreite nicht signifikant. Vergleichbare Untersuchungen nach per os Gabe von Acetyldigoxin liegen nur von RUIZ-TORRES und BURMEISTER (1972) vor, die nach Applikation von β-Acetyldigoxin innerhalb von 12o Stunden 5,5 % der Dosis wiederfanden.

Die entsprechenden Angaben nach peroraler Verabreichung von Digoxin reichen von 2o % der Dosis (DOHERTY 1961) bis 4o % (22 - 54) % der Dosis (BEERMANN et al. 1972).

Stoffwechsel

In unseren Untersuchungen zeigt sich, daß als Hauptmetabolit der oral verabfolgten Acetylderivate des Digoxins das Digoxin selbst auftritt. So sind während des ersten Tages auch nur noch geringe Mengen der verabreichten Substanzen nachweisbar. Dabei erweist sich das α-Acetyldigoxin stabiler als sein β-isomeres. Die aufgezeichneten Unterschiede sind jeodch gering, so daß bei beiden Glykosiden von einer fast vollständigen Desacetylierung im Or-

ganismus nach oraler Gabe gesprochen werden kann.

WIRTH et al. (1972) fanden nach oraler Applikation von β-Acetyldigoxin ebenfalls nur Anteile unter lo % an unveränderter Substanz im Urin. BERGMANN et al. (1972) kamen in einer Untersuchung an Ratten zu ähnlichen Ergebnissen.

Andererseits konnte BENTHE (1972) ebenso wie RUIZ-TORRES und BURMEISTER (1972) nach oraler Applikation von β-Acetyldigoxin aus dem Urin ausschließlich das Desacetylierungsprodukt isolieren. In derselben Studie fanden RUIZ-TORRES und BURMEISTER auch im Stuhl nur das Digoxin. Während für den Fall des β-Acetyldigoxins die mitgeteilten Ergebnisse sowie unsere Angaben weitgehende Uebereinstimmung aufweisen, werden über das Ergebnis der qualitativen Analyse des Urins nach per os Gabe von α-Acetyldigoxin unterschiedliche Angaben gemacht. Bereits BUCHTELA et al. (1968) schlossen aus Versuchen an Ratten, daß "die Acetylgruppe am Digoxin relativ fest haftet und nur zu einem geringen Teil abgespalten wird". BENTHE (1971) wies nach per os Gabe von α-Acetyldigoxin in der radiochromatographischen Analyse des Urins neben Digoxin auch die unveränderte Acetylverbindung in nennenswerten Mengen nach. WIRTH et al. (1972) fanden im Urin von 2 Probanden nur Digoxin, während 3 Probanden im innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschiedenen Urin 3o % α-Acetyldigoxin aufwiesen. Nach 24 Stunden verschob sich das Verhältnis Acetyldigoxin zu Digoxin zu Gunsten des Metaboliten.

Zu der Frage, an welchem Ort des Organismus die Desacetylierung stattfindet, ob das Acetyldigoxin lediglich bis zur Erfüllung der Aufgabe als Resorptionshilfe stabil bleibt und so bereits

während der Passage der Darmmukosazelle im Sinne des Gleitschienenmodells abgespalten wird, sind die Befunde von FÖRSTER und SCHULZECK (1968) und SEIPEL und HUBER (1971) einerseits sowie die von v. BERGMANN et al. (1972) und RUIZ-TORRES und BURMEISTER (1972) andererseits von Interesse. FÖRSTER und SCHULZECK konnten nämlich nach oraler Applikation von β-Acetyldigoxin an Ratten hohe Anteile des unveränderten Glykosids im Blut und im Herzmuskel nachweisen. SEIPEL und HUEBER (1971) identifizierten die im Blut von unter α-Acetyldigoxin-Therapie stehenden Patienten wirksame Substanz als α-Acetyldigoxin. Demgegenüber fanden v. BERGMANN und Mitarbeiter (1972) im Portalvenenblut von Ratten nach intraduodenaler Applikation von β-Acetyldigoxin innerhalb von 2 Stunden von 18 auf 6 % abnehmende Anteile der Ausgangssubstanz. RUIZ-TORRES und BURMEISTER (1972) schließlich identifizierten nach oraler Gabe von tritiiertem β-Acetyldigoxin bei Menschen die radioaktive Substanz im Blut als das Desacetylierungsprodukt.

Inkubationsversuche mit Leber-, Nieren- und Darmmukosa-Homogenaten von v. BERGMANN et al. (1972) und von BODEM et al. (1974) zeigen, daß sowohl das in α-Stellung als auch das in β-Stellung am Digoxin veresterte Essigsäureradikal in diesen Geweben abgespalten werden kann. Zu ähnlichen Ergebnissen in Versuchen mit verschiedenen Gewebeproben gelangte HABERLAND (1965).

Es ist daher offensichtlich, daß aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse die Möglichkeit der Anwesenheit von Acetyldigoxin in den Konvektionssystemen nach oraler Applikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Der weitere Metabolisierungsweg verläuft über die schrittweise Abspaltung der Digitoxosen von der Zuckerseitenkette des Digoxin-

molekUls zu den zuckerärmeren Metaboliten Digoxigenin-bis-Digitoxosid und Digoxigenin-mono-Digitoxosid.

So konnten auch WIRTH et al. (1972) nach Applikation der Acetylderivate des Digoxins im Urin neben Digoxin auch Spuren von Digoxigenin-bis- und Digoxigenin-mono-Digitoxosid nachweisen. RUIZ-TORRES und BURMEISTER (1972) fanden nach oraler Gabe von β-Acetyldigoxin im Stuhl das Digoxin, das Digoxigenin-bis-Digitoxosid sowie das Aglycon, im Urin jedoch fast ausschließlich das Digoxin.

Das zeitlich-quantitative Verhalten der im Urin und in der Galle befindlichen zuckerärmeren Stoffwechselprodukte des Digoxins, des β-Acetyldigoxins und des β-Methyldigoxins wurde schließlich von v. BERGMANN et al. (1972) in Versuchen an der Ratte aufgeklärt.

Tatsächlich lassen sich diese Ergebnisse, wie die vorliegende Arbeit zeigt, auch auf das Stoffwechselverhalten der beiden untersuchten Glykoside im gesunden menschlichen Organismus Übertragen.

DarÜber hinaus konnten kÜrzlich WATSON et al. (1973) und CLARK und KALMANN (1974) nach Digoxin-Gabe durch dÜnnschicht- und gaschromatographische Untersuchungen im Urin des Menschen neben der Ausgangssubstanz und den zuckerärmeren Stoffwechselprodukten die jeweiligen Dihydroverbindungen nachweisen.

Die Trennung des im Urin befindlichen radioaktiven Materials in eine chloroformlösliche und eine chloroformunlösliche Fraktion gelang HARRISON et al. (1966) beim Hund. V. BERGMANN et al. (1972) sowie ABSHAGEN und RIETBROCK (1973) berichteten Über das Auftreten und den Verlauf der polaren Metabolite in der Galle und im Urin der Ratte.

Zu einem ähnlichen Ergebnis über den zeitabhängigen Konzentrationsverlauf des wasserlöslichen Anteils der radioaktiven Substanzen in der Harnausscheidung nach oraler Gabe von β-Acetyldigoxin kommt auch BENTHE (1972). Entsprechende Angaben nach oraler und intravenöser Applikation von β-Methyldigoxin liegen von RIETBROCK und ABSHAGEN (1973) sowie von RENNEKAMP (1974) vor.

Diesen Resultaten der Harnanalyse entsprechend war in der vorliegenden Untersuchung eine Trennung der tritiumaktiven Substanzen des Plasmas in eine chloroformlösliche und eine chloroformunlösliche Fraktion möglich.

Die im Konzentrationsverlauf der polaren Metabolite im Plasma zu verzeichnende Schulterbildung im abfallenden Ast kann formal dadurch erklärt werden, daß in dieser Fraktion zwei Substanzen mit unterschiedlicher Bildungs- und Eliminationsgeschwindigkeit repräsentiert werden. HERMANN und REPKE (1964 b) konnten die Möglichkeit der Konjugation von Glykosid-Metaboliten auf der Genin-Stufe mit Schwefelsäure und Glucuronsäure nachweisen. In derselben Arbeit wurde auch darauf hingewiesen, daß die Glucosiduronate der Genine im Gegensatz zu den Schwefelsäureestern voraussichtlich über eine große renale Clearance verfügen. Eine Konjugation ist aber auch auf der Stufe des Digoxins, des Digoxigenin-bis-Digitoxosids und des Digoxigenin-mono-Digitoxosids möglich (RIETBROCK und Mitarbeiter 1972 c) und läuft vornehmlich mit dem Mono-Digitoxosid ab (ABSHAGEN und RIETBROCK 1973, ABSHAGEN und Mitarbeiter 1974). In der letzteren Arbeit wurde auch nachgewiesen, daß eine Ueberführung der in der Galle befindlichen polaren Metabolite in den chloroformlöslichen Zustand durch anaerobe Inkubation mit Stuhl-Suspensionen möglich ist und hierbei hauptsächlich das Mono-Digitoxosid aus der Konjugation freigesetzt

wird. Dies erklärt auch das relative Ueberwiegen der zuckerärmeren Metabolite in der chloroformlöslichen Fraktion des Stuhls gegenüber der des Urins, da die mit der Galle als Konjugate ausgeschiedenen Metabolite im Darm durch mikrobielle Enzyme "demaskiert" werden. Eine Spaltung der glykosidischen Bindungen in der Zuckerseitenkette konnte in der zitierten Arbeit ausgeschlossen werden.

Tatsächlich werden durch Hydrolyse der polaren Fraktion des Urins mittels Inkubation mit β-Glucuronidase Bis- und Mono-Digitoxosid aus dem maskierten Zustand freigesetzt (ABSHAGEN 1973, RENNEKAMP 1974).

Das rasche Auftreten und Verschwinden der polaren Stoffwechselprodukte ist möglicherweise dadurch zu erklären, daß nur unter dem hohen Diffusionsgefälle der resorbierten Anfangsmenge die metabolisierenden Kompartimente erreicht werden (BENTHE 1972). Andererseits zeigt sich in der vorliegenden Arbeit, daß sich die polare Fraktion im Stuhl auch jenseits der Anfangsphase auf einem höheren Niveau hält (Abb. 16 und 17). Dies kann nicht nur durch die allerdings sehr variable Frequenz im Absetzen der Stühle erklärt werden. Vielmehr muß angenommen werden, daß auch noch mehrere Tage nach Applikation nicht chloroformlösliche Metabolite biliär eliminiert werden, und es ist offensichtlich, daß die Spaltung der wasserlöslichen Konjugate durch bakterielle Enzyme während der Darmpassage nur in einem begrenzten Ausmaß erfolgt. Eine Reabsorption der im Darm gespaltenen Konjugate (LÜLLMANN 1971) dürfte nicht in nennenswertem Umfang erfolgen, da die Spaltung an distaleren Darmabschnitten abläuft, in denen die Resorptionsmöglichkeit nicht wahrscheinlich ist (KUHLMANN und Mitarbeiter 1973).

Der Konjugation von Digoxin und seinen zuckerärmeren Stoffwechselprodukten Bis- und besonders Mono-Digitoxosid an Glucuronsäure und Schwefelsäure im menschlichen Organismus kommt angesichts der hohen Wahrscheinlichkeit, daß die so entstandenen polaren Metabolite herzunwirksam sind (BUTENANDT, MUNSON) zit. nach REPKE (1964), LÜLLMANN et al. (1971) eine große Bedeutung zu, denn demnach wird die Wirkdauer des Glykosids nicht nur durch die renale und biliäre Ausscheidungsgeschwindigkeit der Ausgangssubstanz und seiner herzwirksamen Metabolite, sondern auch durch die Bildung und Elimination herzunwirksamer polarer Stoffwechselprodukte bestimmt.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach oraler Applikation von tritiummarkiertem α- und β-Acetyldigoxin in alkoholisch-wässriger Lösung an gesunde Versuchspersonen wurden Pharmakokinetik und Stoffwechsel der beiden Digitalisglykosiden über einen Versuchszeitraum von 7 Tagen untersucht.

Beide Substanzen weisen einen prinzipiell gleichartigen Plasmakonzentrationsverlauf auf. Die Konzentrationen fallen zunächst sehr rasch ab, dann folgt eine etwas verzögert ablaufende Phase, die nach etwa 12 bis 24 Stunden in eine langsame Phase mit monoexponentieller Charakteristik übergeht. Die Serum-Eliminationshalbwertszeiten differieren nicht signifikant, ebenso wie die renale Ausscheidungsgeschwindigkeit.

Beide Glykoside werden vorwiegend renal eliminiert. Die innerhalb von 168 Stunden mit Urin und Faeces ausgeschiedenen Radioaktivitätsmengen sind nicht signifikant unterschiedlich (α-Acetyldigoxin: 9o,12 % der Dosis; β-Acetyldigoxin: 91,89 % der Dosis).

Sowohl im Plasma als auch in den Ausscheidungsprodukten konnte ein charakteristisches und für beide Glykoside gleichartiges kinetisches Verhalten polarer Metabolite registriert werden.

Hauptmetabolit nach oraler Applikation der beiden Acetylester des Digoxins ist das Digoxin selbst. Von den Ausgangssubstanzen können sowohl im Urin als auch im Faeces nur noch sehr geringe Mengen nachgewiesen werden.

Der weitere Metabolisierungsweg verläuft über die schrittweise Abspaltung der Digitoxosen von der Zuckerseitenkette. Entsprechend können in den Ausscheidungen die zuckerärmeren Metabolite Digoxigenin-bis-Digitoxosid und Digoxigenin-mono-Digitoxosid isoliert werden. Ihr Anteil ist im Faeces größer als im Urin, was darauf zurückgeführt wird, daß die mit der Galle ausgeschiedenen wasserlöslichen Konjugate im Darm durch mikrobielle Enzyme zum Teil aus der Konjugation freigesetzt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABSHAGEN, U., K. v. BERGMANN, H. KEWITZ u. N.RIETBROCK:
Absorption of glycosides in rats. Acta Pharmacol. (Kbh) 29
Suppl. 4, 1 (1971)

2. ABSHAGEN, U., u. N. RIETBROCK:
Metabolism of Digoxigenin, Digoxigenin-monodigitoxoside and Digoxigeninbisdigitoxoside in Rats. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 276, 157 (1973)

3. ABSHAGEN, U.:
Unveröffentlichte Ergebnisse

4. ABSHAGEN, U.:
Stoffwechsel und Kinetik von Digoxin, α-Acetyldigoxin, β-Acetyldigoxin und β-Methyldigoxin beim Menschen. Habilitationsschrift, Berlin 1973

5. ABSHAGEN, U., H. RENNEKAMP, R. KÜCHLER u. N. RIETBROCK:
Formation and Disposition of Bis- and Monoglycosides after Administration of ^{3}H-4'''-Methyldigoxin to Man. Europ. J. clin.Pharmacol. 7, 177 (1974)

6. BAYLIS, E.M., M.S. HALL, G. LEWIS u. V. MARKS:
Effects of renal function on plasma digoxin levels in elderly ambulant patients in domiciliary pratice. Brit. Med. J. 5, 338 (1972)

7. BEERMANNN, B., K. HELLSTRÖM u. A. ROSEN:
The Absorption of orally administered (12α-^{3}H) Digoxin in Man. Clin. Sci. 43, 5o7 (1972)

8. BEERMANN, B.:
Value of Plasma-Digoxin Estimation. The Lancet, Feb. 375 (1973)

9. BENTHE, H.F.:
Renale Ausscheidungsprodukte von α- und β-Acetyldigoxin. Therapiewoche 21, 2186 (1971)

lo. BENTHE, H.F.:
Die Elimination von Digoxin und seinen Acetylderivaten. In: Aktuelle Digitalisprobleme, Hrsg. R. SCHRÖDER u. K. GREEFF, Urban + Schwarzenberg, München (1972)

11. BERGMANN, K.v., U. ABSHAGEN u. N. RIETBROCK:
Quantitative Analysis of Digoxin, 4'''-Acetyldigoxin and 4'''-Methyldigoxin and Their Metabolites in Bile and Urine of Rats. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 273, 154 (1972)

12. BERNOULLI, M. u. C., I. DANCZKAY u. A. UEHLINGER:
α-Acetyldigoxin: klinische Prüfung unter besonderer Berücksichtigung der Geriatrie. Schweiz. med. Wschr. 97, 83 (1967)

13. BLANKART, R. u. R. PREISIG:
Pharmakokinetische Grundlagen der Digitalisdosierung; eine Studie an Probanden. Schweiz. med. Wschr. 1oo, 2163 (197o)

14. BLANKART, R.:
Zum Verhalten der Herzglykoside im menschlichen Organismus. Eine Uebersicht am Beispiel des Digoxins und des Lanatosid. C. Ther.Umsch. 28, 2o5 (1971)

15. BLUMBERGER, K.:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von β-Acetyldigoxin bei dekompensierten Herzkranken. Med. Welt (Stuttg.) 17, 82 (1966)

16. BODEM, G., K. WIRTH, E. GERNAND u. H.J. DENGLER:
Pharmacokinetics and Metabolism of α-Acetyldigoxin in Man. Arch. int. Pharmacodyn. 2o8, 1o2 (1974)

17. BRASS, H. u. H. PHILIPPS:
Die Elimination von α-Acetyldigoxin und k-Stophantin bei Niereninsuffizienz. Klin. Wschr. 16, 972 (197o)

18. BRETSCHNEIDER, H.J., P. DÖRING, N. EGER, G. HABERLAND, K. KOCHSIEK, H. MERKER, F. SCHELER u. G. SCHULZE:
Arterielle Konzentration, arteriovenöse Differenz im Coronarblut und Organverteilung von C^{14}-markiertem Lanatosid C nach rascher intravenöser Injektion. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 244, 117 (1962)

19. BUCHTELA, K., K. DREXLER, H. HACKL, M. KÖNIGSTEIN u. J. SCHLÄGER:
Resorption, Abbau und Ausscheidung von Acetyldigoxin im Tierversuch. Arzneim. Forsch. 18, 295 (1968)

2o. BURGER, H. u. O. SPÜHLER:
Acetyldigoxin, ein neues herzaktives Glykosid. Schweiz. med. Wschr. 96, 1389 (1966)

21. CLARK, D.R. u. S. KALMAN:
A Common Metabolite of Digoxin in Man. Drug metabolism and disposition, Vol. 2. Nr. 2 148 (1974)

22. DENGLER, H.J.:
Methodische Probleme in der klnisch-pharmakologischen Forschung
Arzneim.Forsch. 21, 1484 (1971)

23. DENGLER, H.J., G. BODEM u. K. WIRTH:
Pharmakokinetische Untersuchungen mit H^3-Digoxin und H^3-Lanatosid beim Menschen. Arzneim. Forsch. 23, 64 (1973 a)

24. DOHERTY, J.E., W.H. PERKINS u. K. MITCHELL:
Tritiated Digoxin Studies in Human Subjects, Arch. int. med. 1o8, 531 (1961)

25. DOHERTY, J.E. u. W.H. PERKINS:
Studies with tritiated digoxin in human subjects after intravenous administration. Amer. Heart J. 63, 528 (1962)

26. DOHERTY, J.E., W.H. PERKINS u. M.C. WILSON:
Studies with tritiated digoxin in renal failure. Amer.J. Med. 37, 536 (1964)

27. DOHERTY, J.E., W.J. FLANIGAN, W.H. PERKINS u. G.T. ACKERMANN:
Studies with tritiated digoxin in anephric human subjects, Circulation 35, 298 (1967)

28. DOHERTY, J.E.:
The Clinical Pharmakologie of Digitalis Glykosides: A Review. Amer. J. med. Sci. 255, 382 (1968)

29. DOHERTY, J.E. W.J. FLANIGAN, M.L. MURPHY, R.T. BULLOCH, G.L. DARLYMPLE, O.W. BEARD u. W.H. PERKINS:
Tritiated Digoxin XIV. Enterohepatic Circulation, Absorption and Excretion Studies in Human Volunteers. Circulation 42, 867 (197o)

3o. DUNGAN, W.T., J.E. DOHERTY, C. HARVEY, F. CHAR u. G.L. DARLYMPLE:
Tritiated Digoxin XVIII-Studies in Infants and Children. Circulation 46, 983 (1972)

31. DWENGER, A. u. G. HABERLAND:
Metabolism of ^{3}H-Digoxin and some Acetyl-Digoxins: Time dependent Formation of Hydrophilic Metabolites after Oral Application in Man. Nauny Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 27o, 1o2 (1971)

32. DWENGER, A.:
In: Aktuelle Digitalisprobleme, Hrsg. R. SCHRÖDER u. K. GREEFF, Urban + Schwarzenberg, München 1972

33. EWY, G.A., KAPADIA, G.G., Ph.D., L. YAO, M. LULLIN u. F.I. MARCUS: Digoxin Metabolism in the Elderly. Circulation 39, 449 (1969)

34. FÖRSTER, W. u. S. SCHULZECK:
On Metabolites of Acetyldigoxin-β in the Heart Muscle and Blood of Rats After Oral Administration of Glycoside. Biochem. Pharmacol. 17, 489 (1968)

35. GRAUWILER, J., W.R. SCHALCH u. M. TAESCHLER:
Pharmakologische Eigenschaften von Acetyldigoxin-α. Schweiz. med. Wschr. 96, 1381 (1966)

36. HABERLAND, G.:
Darstellung und Eigenschaften von Glykosidestern.
Arzneim.Forsch. 15, 481 (1965)

37. HARRISON, C.E., R.O. BRANDENBURG, P.A. ONGLEY, A.L. ORVIS u. C.A. OWEN: The distribution and excretion of tritiated substances in experimental animals following the administration of digoxin-^{3}H. J. Lab.clin. Med. 67, 764 (1966)

38. HEIZER, W.D., Th.W. SMITH u. S.E. GOLDFINGER:
Absorption of Digoxin in Patients with Malabsorption Syndroms.
New Engl. J. Med. 285, 257 (1971)

39. HERRMANN, I. u. K. REPKE:
Ueber eine neue Form der Konjugation von Geninen im tierischen Stoffwechsel. Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 243, 333 (1962)

4o. HERRMANN, I. u. K. REPKE:
Ueber das Glucuronsäurekonjugat eines Cardenolidgenins (3-Epidigitoxigenin). Experientia (Basel) 19, 472 (1963)

41. HERRMANN, I. u. K. REPKE:
Entgiftungsgeschwindigkeit und Kumulation von Digitoxin bei verschiedenen Species. Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 247, 19 (1964 a)

42. HERRMANN, I. u. K. REPKE:
Konjugation von Cardenolidgeninen mit Schwefelsäure oder Glucuronsäure. Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 248, 37o (1964 b)

43. HERRMANN, I. u. K. REPKE:
Umwandlung von Digoxin in Dihydrodigoxin durch Darmbakterien. Symposium über biochemische Aspekte der Steroidforschung (herausgegb. von K. SCHUBERT) S. 115, Berlin 1969

44. HOFER, E.:
Digitalistherapie mit β-Acetyldigoxin. Med. Klin. 63, 1714 (1968)

45. JELLIFFE, R.W.:
An Improved Method of Digoxin Therapy. Ann. intern. Med. 69, 7o3 (1968)

46. KAST, G. u. H. KLEPZIG:
Untersuchungen über die Resorbierbarkeit von β-Acetyldigoxin mit Hilfe des Elektrokardiogramms. Med. Welt 18, 634 (1967)

47. KUHLMANN, J. U. ABSHAGEN u. N. RIETBROCK:
Cleavage of Glycosidic Bonds of Digoxin and Derivates as Function of pH and Time. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 276, 149 (1973)

48. KUHLMANN, J. U. ABSHAGEN u. N. RIETBROCK:
Pharmacokinetics and metabolism of digoxigeninmonodigitoxoside in man. Europ. J. clin. Pharmacol. 7, 87 (1974)

49. LAGE, G.L. u. I.L. SPRATT:
H^3-digoxin metabolism by adult male rat tissue in vitro. J. Pharmacol. exp. Ther. 149, 248 (1965)

5o. LAGE, G.L. and I.L. SPRATT:
Species and Sex Variation in the hepatic metabolism of ^3H-Digoxin in vitro. J. Pharmacol. exp. Ther. 159, 182 (1968)

51. LARBIG, D. u. R. HAASIS:
Radioimmunchemische Bestimmungen der Konzentration von Digoxin und Digoxinderivaten. In: JAHRMÄRKER, H. (Hrsg.): Digitalis-Therapie (Springer Berlin - Heidelberg - New York 1975)

52. LAUTERBACH, F. u. K. REPKE:
Die fermentative Abspaltung von D-Digitoxose, D-Cymarose und L- aus Herzglykosiden durch Leberschnitte. Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 239, 196 (196o)

53. LUKAS, D.S.:
Of Toads and Flowers. Circulation 46, 1 (1972)

54. LÜLLMANN, H., T. PETERS u. K.-U.SEILER:
Ueber die Verteilung und Biotransformation verschiedener Herzglykoside. Dtsch.med. Wschr. 23, lo18 (1971)

55. MANNINEN, V., J. MELIN u. G. HÄRTEL:
Serum digoxin concentrations during treatment with different preparations. Lancet 2, 934 (1971)

56. MARCUS, F.J., G.J. KAPADIA u. G. KAPADIA:
The Metabolism of Digoxin in Normal Subjects. J. Pharmacol. exp. Ther. 145, 2o3 (1964 a)

57. MARCUS, F.J., A. PETERSON, A. SALEL, Jμ SCULLY and G.J., G. KAPADIA:
The metabolism of Tritiated Digoxin in Renal Isuffiency in Dogs and Man. J. Pharmacol. exp. Ther. 152, 372 (1964)

58. MARCUS, F.J., L. BURKHALTER, C. CUCCIA, J. PAVLOVICH and G.J., G. KAPADIA:
Administration of Tritiated Digoxin with and without a Loading Dose- A Metabolic Study. Circulation 34, 865 (1966 b)

59. MEGGES, S.R. and K. REPKE:
New Aspects of Cardiac Glycosides. ed. W. WILBRANDT, Proc. of the first Intern. Pharmacol. Meeting, Vol. 3, 271, Pergamon Press, N.Y. (1963)

6o. OKITA, G.T., E.F. KELSEY, P.J. TALSO, D.B. SMITH and E.M.K. GEILING:
Studies on the Renal Excretion of Radioactive Digitoxin in Human Subjects with Cardiac Failure. Circulation 7, 161 (1953)

61. OKITA, G.T., P.J. TALSO, J.H. CURRY, D.B. SMITH and E.M.K. GEILING:
Metabolic fate of radioactive digitoxin in human subjects. J. Pharmacol. exp. Ther. 115, 371 (1955)

62. REPKE, K.:
Die chemische Bestimmung von Digitoxin in Geweben und Ausscheidungen. Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 233, 271 (1951)

63. REPKE, K.:
Die Bis- und Mono-digitoxoside des Digitoxigenins und Digoxigenins-Metaboliten des Digitoxins. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 237, 155 (1959)

64. REPKE, K.:
Metabolism of cardiac glycosides. In Proc. First Intern. Pharmacol. Meeting, Stockholm 1961, Pergamon Press, Oxford 1963

65. REPKE, K:
Stoffwechsel und Wirkung von Digitalisglykosiden. Oest. Apoth. Ztg. 24, 515 (197o)

66. RENNEKAMP, H.:
Stoffwechsel des Lanataglykosids β-Methyldigoxin im menschlichen Organismus. Dissertationsschrift Berlin (1974)

67. RIETBROCK, N., Ch. RENNEKAMP, H. RENNEKAMP, K.v. BERGMANN und U. ABSHAGEN:
Demethylation and Cleavage of Glycoside Bonds of 4'''-Methyldigoxin in Man. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 272, 45o (1972 a)

68. RIETBROCK, N., U. ABSHAGEN, K.v. BERGMANN and H. KEWITZ:
Pharmacokinetics of Digoxin and its 4'''-Acetyl- and Methyl-derivates in the Rat. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 274, 171 (1972 b)

69. RIETBROCK, N., K.v. BERGMANN and U. ABSHAGEN:
Cleavage of glycosidic bonds and formation of polar metabolites of digoxin and it's derivates in rats. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 274, Suppl. R 92 (1972 c)

7o. RIETBROCK, N. u. U. ABSHAGEN:
Stoffwechsel und Pharmakokinetik der Lanataglykoside beim Menschen. Dtsch. med. Wschr. 3, 117 (1973)

71. RIETBROCK, N:
Therapeutische Gleichwertigkeit und Ungleichmäßigkeit chemisch identischer Stoffe. Arzneim. Forsch., im Druck

72. RUIZ-TORRES, A. u. H. BURMEISTER:
Stoffwechsel und Kinetik von β-Acetyldigoxin. Klin. Wschr. 5o, 191 (1972)

73. SCHAUMANN, W. u. R. WEGERLE:
β-Methyldigoxin - Cardiotoxizität bei enteraler und parenteraler Gabe. Arzneim. Forsch. 21, 225 (1971)

74. SEIPEL, H. u. E.F. HUEBER:
Blutspiegeluntersuchungen von α-Acetyldigoxin an Patienten unter oraler Digitalistherapie. Med. Welt 22, 1o4 (1971)

75. SHAW, T.R.D. u. M.R. HOWARD:
Value of Plasma-Digoxin Estimation. The Lancet 77o, October (1972)

76. SMITH, T.W., V.P. BUTLER jr. u. E. HABER:
Determination of the therapeutic and toxis serum digoxin concentrations by radioimmunassay. N. Engl. J. Med. 281, 1212 (1969)

77. SMITH, T.W. u. E. HABER:
Current Techniques for Serum or Plasma Digitalis Assay and Their Potential Clinical Application. Amer. J. med. Sci. 259, 3o1 (197o)

78. SMITH, T.W., V.P. BUTLER jr. u. E. HABER:
Characterization of antibodies of high affinity and specifity for the digitalis glycoside digoxin. Biochemistry 9, 331 (197o)

79. STEWARD, M.J. u. E. SIMPSON:
Value of Plasma-Digoxin Estimation. Lancet Sept. 2, 493 (1972)

8o. STOLL,A. u. W. KREIS:
Acetyldigitoxin, Acetylgitoxin, Acetyldigoxin. 5. Mitteilung über Herzglykoside. Hev. chim. Acta 17, 592 (1934)

81. STORZ, H.:
Ueber die quantitative Wirksamkeit des Herzglykosides β-Acetyldigoxin. Dtsch. med. Wschr. 12, 523 (1968)

82. SZAM, I. u. A. GULYAS:
Behandlung der Herzinsuffizienz mit α-Acetyldigoxin. Münch. med. Wschr. 19, 1o68 (1967)

83. WATSON, E., D.R. CLARK u. S.M. KALMAN:
Identification by Gas-Chromatography-Mass Spectroscopy of Dihydrodigoxin - A Metabolite of Digoxin in Man. J. Pharmacol. exp. Ther. 184, 424 (1973)

84. WEISSLER, A.M., P.L. RICHARD, F.R. LEIGHTON and C.A. BUSCH:
Comprative Responses to the Digitalis Glycosides in Man. In: B.H. MARKS, A.M. WEISSLER, Basic and Clinical Pharmacology Proceedings of a Symposium, Springfield Illinois USA (1972)

85. WHITE, R.J., D.A. CHAMBERLAIN, M. HOWARD and T.W. SMITH:
Plasma Concentrations of Digoxin after oral administration in the fasting and postprandial state. Brit. med. J. 13, 38o (1971)

86. WIRTH, K., G. BODEM u. H.J. DENGLER:
Resorption, Ausscheidung und Stoffwechsel von Digoxin und digoxinverwandten Stoffen. In: Aktuelle Digitalisprobleme, Hrsg. R. SCHRÖDER u. K. GREEFF, Urban + Schwarzenberg, München 1972

LEBENSLAUF

Am 28. November 1946 wurde ich als Sohn des Rechtsbeistandes Bruno Kühne und seiner Ehefrau Christa, geb. Bresgott, in Berlin-Steglitz geboren. Die Grundschule besuchte ich in Berlin-Friedenau von 1953 bis 1959, die Oberschule (Paul-Natorp-Schule, Neusprachliches und Mathematisch-Naturwissenschaftliches Gymnasium) bis zur Reifeprüfung 1966. Vom 1.4. bis zum 3o.9.1966 war ich bei der Firma Philips als Hochschulpraktikant tätig und studierte anschließend zwei Semester Wirtschaftswissenschaften an der Technischen Universität Berlin. Vom Wintersemester 1967/68 bis zum Staatsexamen im Sommersemester 1974 studierte ich an der Freien Universität Berlin Medizin.

Während der Medizinalassistentenzeit war ich am Klinikum Steglitz der Freien Universität, im Städtischen Krankenhaus Moabit und im Behring-Krankenhaus, Berlin-Zehlendorf tätig. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 3. November 1975. Seitdem arbeite ich als Assistenzarzt auf der II. Chirurgischen Abteilung des Krankenhausbetriebes Tiergarten von Berlin.

Fred Höpfner · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 · 3138198